

RESISTÈNCIES ALS ANTIBIÒTICS

La responsabilitat del veterinari en l'aparició i la prevenció.

Treball presentat per:
Cantavella Corredor, Jana
Martínez Anglada, Anna

Tutoritzat per:
Balagué, Jaume
Serratosa, Jordi

Curs acadèmic 2011-2012

20 de Gener de 2012
Facultat de Veterinària UAB

ÍNDEX GENERAL

1) Agraïments.....	7
2) Introducció i resum.....	9
3) Conceptes bàsics.....	10
3.1) Definició i tipus d'antibiòtics.....	10
3.2) Definició i tipus de resistències.....	11
3.2.1) Bases genètiques de la resistència.....	14
3.2.2) Com es transmeten els bacteris resistents dels animals als éssers humans a través de l'alimentació?.....	16
4) Per posar-se en situació.....	17
4.1) Una mica d'història.....	17
4.2) Situació actual del consum d'antibiòtics i les seves resistències.....	19
4.2.1) Espanya.....	19
4.2.2) Europa.....	22
4.2.3) Estats Units d'Amèrica.....	27
4.2.4) El món.....	32
5) Administració d'antibiòtics i la seva possible incidència en el desenvolupament de resistències.....	37
5.1) En medicina humana.....	37
5.1.1) Les conseqüències de l'abús: exemples de resistències bacterianes als antibiòtics administrats en medicina humana.....	40
5.1.2) De l'individu al grup.....	42
5.1.3) Recomanacions per la prevenció en medicina humana.....	43
5.2) En l'àmbit veterinari.....	46
5.2.1) Producció animal.....	46
- Com promotors de creixement	
- Finalitat profilàctica	
- Finalitat terapèutica	
5.2.2) Clínica de petits animals.....	54
5.2.3) En agricultura.....	55
6) Legislació.....	56
6.1) Pinsos medicamentosos i premescles medicamentoses.....	56
6.2) Límit màxim residual d'un antibiòtic.....	56

6.3) Motivacions de les diferències legislatives entre Europa i Estats Units d'Amèrica.....	57
7) Discussió i reflexions finals.....	61
7.1) Els antibiòtics: un bé sanitari no renovable.....	61
7.2) El paper del veterinarí en l'aparició de resistències bacterianes.....	63
7.3) Mesures destacables per la prevenció de resistències.....	67
7.4) Alternatives en l'utilització dels antibiòtics com a promotors del creixement.....	68
7.5) Conclusions.....	69
8) Bibliografia.....	73
9.1) Articles.....	73
9.2) Legislació.....	76
9.3) Hipervincles.....	79
ANNEX 1.- Enquesta sobre la resistència a antibiòtics.....	80
1.1) Model d'enquesta.....	80
1.2) Població enquestada.....	82
1.3) Resultats de l'enquesta.....	83
ANNEX 2.- ENTREVISTA A JUAN GÉRVAS.....	86
ANNEX 3.- ENTREVISTA A CECILIA VILLAYERDE HARO.....	89
ANNEX 4.- ENTREVISTA A M ^a DE LOS ANGELES CALVO I TORRAS.....	92
ANNEX 5.- ENTREVISTA A RICARDO CEPERO BRIZ.....	94
ANNEX 6.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MICROBIOTA PRESENTE EN ZONAS CERCANAS Y ALEJADAS DE ÁREAS HOSPITALARIAS EN BARCELONA.....	98
ANNEX 7.- RESUM DELS PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS.....	100
ANNEX 8: CAMPANYES D'ANTIBIÒTICS I DADES DE CONSUM A CATALUNYA.....	105

ÍNDEX D'IMATGES

IMATGE 1: Caricatura de bacteri resistent a la azitromicina.....	9
IMATGE 2: Diferents mecanismes bacterians de resistència als antibiòtics.....	12
IMATGE 3: Bases genètiques de la resistència.....	14
IMATGE 4: Alexander Fleming treballant al seu laboratori.....	17
IMATGE 5: Anunci públic aproximadament de 1944, durant la Segona Guerra Mundial, sobre l'activitat de la penicil·lina, un dels primers antibiòtics comercialitzat.....	18
IMATGE 6: Logotip del Dia Europeu per l'ús prudent d'antibiòtics.....	19
IMATGE 7: Logotip CDDEP.....	30
IMATGE 8: Logotip APUA.....	31
IMATGE 9: Hipòtesis dels diferents mecanismes d'acció pels quals els antibiòtics milloren el creixement en nivells subterapèutics en els animals.....	48
IMATGE 10: Alguns exemples dels usos d'antibiòtics com profilàctics i metafilàctics en animals.....	53
IMATGE 11: L'impacte en la salut humana de la resistència als antimicrobians en les poblacions animals.....	64

ÍNDEX DE FIGURES

FIGURA 1: Resum dels principals grups d'antibiòtics.....	10
FIGURA 2: Components estructurals i mecanismes bioquímics implicats en la resistència a antibiòtics.....	13
FIGURA 3: Avantatges adaptatives dels plàsmids R de resistència.....	15
FIGURA 4: Possibles vies de propagació de la resistència als antibiòtics dels animals als éssers humans.....	16
FIGURA 5: Agents de la UE per fer front a les zoonosis.....	23
FIGURA 6: Programes públics de vigilància de la resistència a antibiòtics finançats per la Unió Europea (UE).....	24
FIGURA 7: Consum d'antibiòtics a Europa segons la ESAC.....	25
FIGURA 8: Cronologia de la lluita contra les resistències a antimicrobians.....	26
FIGURA 9: Despeses que causen les infeccions resistents a antibiòtics.....	31
FIGURA 10: Logotip OMS.....	32
FIGURA 11: Correlació entre el percentatge de pneumococs resistents a la penicil·lina (no sensibles) i l'ús ambulatori d'antibiòtics.....	33

FIGURA 12: Campanya sobre l'ús d'antibiòtics a Espanya, Europa i Amèrica.....	36
FIGURA 13: Objectius i recomanacions per la prevenció de les resistències a antibiòtics.....	45
FIGURA 14: Caricatura d'un garrí que s'està engreixant gràcies a l'administració d'antibiòtics...	46
FIGURA 15: Esquema del risc d'utilitzar antibiòtics de forma indiscriminada.....	54
FIGURA 16: Resum del paper dels veterinaris en els antibiòtics i les resistències antimicrobianes.....	66
FIGURA 17: Alternatives a l'ús dels APCs.....	68

ÍNDEX DE REQUADRES

REQUADRE 1: Taxes de prevalença mundial de la resistència als antimicrobians.....	33
REQUADRE 2: Recomanacions de TATFAR per a una futura col·laboració.....	35
REQUADRE 3: Efectes positius i negatius dels APC en diferents camps relacionats amb la producció animal.....	49
REQUADRE 4 : Efectes dels APC en nutrició animal.....	50
REQUADRE 5: Tipus d'additius en pinso estimuladors de la capacitat de defensa dels animals davant a microorganismes patògens.....	51
REQUADRE 6: Comparació de l'activitat dels antibiòtics promotors del creixement (APC) amb les de les seves alternatives actuals.....	51
REQUADRE 7: Problemes possibles amb els productes substitutius dels APC.....	52
REQUADRE 8: Evolució de la situació dels APC a Europa.....	58
REQUADRE 9: Antibiótics aprovats actualment per la FDA com a promotors del creixement i preventius als Estats Units.....	59
REQUADRE 10: Principals diferències legislatives entre EUA i UE.....	60
REQUADRE 11: Arguments a favor i en contra dels APC.....	60

ÍNDEX DE TAULES

TAULA 1: Resistència als antibiòtics des de 2003-2010 a Espanya: Proporció(%) d'aïllaments no susceptibles a antibiòtics.....	21
TAULA 2: Declaracions del Dr. José Caminero de la Unió Internacional contra la tuberculosi.....	41

ÍNDEX DE GRÀFICS

GRÀFIC 1: Evolució del consum d'antibiòtics per subgrups (Espanya, 1992-2009).....	20
--	----

GRAFIC 2: Comparació de l'ús d'antibiòtics entre USA i UE en dosi diària definida per 100 habitants per dia.....	28
GRÀFIC 3: Total de pacients que utilitzen MLS dels 27 països europeus i els EE.UU. al 2004.....	29
GRÀFIC 4: Comparació dels nivells de resistència combinada entre Europa i USA (2009).....	30
GRÀFIC 5: Situació mundial anual del consum d'antibiòtics.....	32
GRÀFIC 6: El desenvolupament d'antibiòtics està disminuint.....	61

LLISTA DE SIGLES I ACRÒNIMS

ACVN: American College of Veterinary Nutrition
 AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
 APC: Antibiotics Promotors de Creixement.
 APUA: Alliance for the Prudent Use of Antibiotics
 BOE: Boletín Oficial del Estado
 CDC: Centers for Disease Control and Prevention
 CDDEP: the Center for Disease Dynamics, Economics and Policy
 CDER : Division of Drug Information
 CEE: Comunitat Econòmica Europea
 CESCO: Centro de Servicios Científicos y Académicos de Cataluña
 DDD: Dosis Diaria Definida
 DHFR: Dihidrofolatreductasa
 EARSS: European antimicrobials Resistance Surveillance System
 ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
 ECVN: European College of Veterinary Comparative Nutrition
 ESAC: European Surveillance of antimicrobials Consumption
 EUA: Estats units d'Amèrica
 FDA : Food and Drug Administration

FOS: Fructo-oligosacàrids
 GAO: Government Accountability Office
 HCV: Hospital Clínic Veterinari
 HS: High School
 IMS: Intercontinental Marketing Services
 IRTA: Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries
 LMR: Límit Màxim Residual
 MLS: Macròlids, Lincosamides i eStreptogramines
 MOS: Manano-oligosacàrids
 MRSA: *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina
 OMS: Organització Mundial de la Salut
 PBP2: Penicillin-Binding Protein 2
 RAM: Resistència als antimicrobians
 SCAN: Comité Científico de Nutrición Animal
 SIGRE: Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases
 TB MDR: Tuberculosis multidrogorresistent
 TB XDR: Tuberculosis extremadament drogorresistent
 UE: Unió Europea
 USA: United States of America
 WONCA: World Family doctors Caring for People
 XOS: Xilo-oligosacàrids

AGRAÏMENTS

Per desenvolupar aquest treball hem hagut de col·laborar estretament les dues autores, i això no només es ha ajudat a millorar la capacitat de treball en equip sinó que també ha forjat una gran amistat entre nosaltres ja que feia relativament poc que ens havíem conegut. L'esforç i la dedicació han valgut la pena, i com a mínim ens emportarem de record uns quants coneixements nous, coses que hem après l'una de l'altre i de regal una amistat.

És per aquest motiu que agraïm als professors Jaume Balagué Estrems i Jordi Serratosa Vilageliu de l'assignatura Deontologia i Veterinària Legal que ens hagin brindat l'oportunitat de fer aquest treball, que estigui millor o pitjor ens servirà en la nostra futura professió veterinària: hem après a buscar informació científica, contrastada i actual, consultar bancs de dades epidemiològiques, entrar a les pàgines web de les agències nacionals, europees i internacionals, a llegir i entendre una mica millor el llenguatge jurídic ja de per si dificultós, saber on buscar la legislació vigent la qual cosa ens permetrà no cometre males praxis i delictes per desconeixement.

També és important dir que hem entès la gran importància de prescriure i receptar antibiòtics d'una forma més racional i encarada a ajudar que en el futur aquests fàrmacs segueixin curant infeccions i no perdin la seva activitat a causa de la generació de resistències.

Moltes gràcies a la Doctora en Farmàcia i Veterinària M^a. Ángeles Calvo Torras Catedràtica de Sanitat Animal del Grup de Recerca en Microbiologia Aplicada i mediambiental del Departament de Sanitat i d'Anatomia Animals de la Facultat de Veterinària (Universitat Autònoma de Barcelona) que a part de facilitar-nos molta documentació, ha sigut tant amable de respondre a la nostra entrevista (veure ANNEX 4) i aprofito per fer un agraïment personal: porto 2 anys col·laborant amb el departament a on apart d'aprendre i formar-me en el camp de la microbiologia m'han permès participar com a coautora en l'estudi "*Comparative study of the microbiota detected in areas which are close and away from hospital facilities in Barcelona*" que es va presentar en el BioMicroWorld 2011(IV International Conference on Environmental, Industrial and Applied Microbiology) de Torremolinos, Málaga, Espanya el setembre de 2011 la qual cosa va despertar en mi l'interès per les resistències a antibiòtics i hem aprofitat el treball de tema lliure per profunditzar més sobre aquesta extensa matèria (veure ANNEX 6).

Moltes gràcies a tots els que han participat posant el seu granet de sorra contestant a les nostres entrevistes:

Cecilia Villaverde Haro, Doctora en veterinària, diplomada del ACVN i del ECVCN, Professora associada del Departament de Ciència Animal i dels Aliments i Cap de servei del Servei de Dietètica i Nutrició de la Fundació Hospital Clínic Veterinari (HCV) de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). (veure ANNEX 3)

Juan Gervas Llicenciat i Doctor en Medicina per la Universitat de Valladolid. Coordinador de L'equip CESCA, membre de MaLAM, *Vice-chair*, del *management group* de HS, membre de Comitè Internacional de Classificacions de la Organització Mundial de Metges Generals/de Família (WONCA). Professor de Gestió i Organització d'Atenció Primària de Salut en la "Maestría" d'Administració i Direcció de Serveis Sanitaris, Fundació Gaspar Casal (Madrid) i Universitat Pompeu Fabra (Barcelona). Professor invitat d'Atenció Primària de Salut en l'Institut de Salut Carlos III, Escola Nacional de Sanitat, Departament de Salut Internacional, Madrid. Coordinador dels Seminaris de Innovació en Atenció Primària. Professor honorari del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Universitat Autònoma de Madrid, Promotor i membre del comitè directiu de *Nogracias*. (veure ANNEX 2)

Ricardo Cepero Briz professor del Departament de Producció Animal i Ciència dels Aliments de la Facultat de Veterinària de la Universitat de Zaragoza, ex President de l'Associació Espanyola de Ciència Avícola (secció espanyola de la World's Poultry Science Association) i integrant de l'Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries, IRTA, Generalitat de Catalunya. (veure ANNEX 5)

Moltes gràcies per contestar els nostres e-mails encara que no hagin pogut respondre a la nostre entrevista i facilitar-nos informació mitjançant Hipervincles:

José Campos del Centre Nacional de Microbiologia, Institut de Salut Carles III, Ministeri de Sanitat, Madrid i Coordinador per Espanya dels programes de Vigilància Europeus EARSS i ESAC.

Joseph G. Toerner metge oficial de la FDA, Director Adjunt d'Afers Mèdics de l'Oficina de Productes Antimicrobians del CDR / FDA.

1) INTRODUCCIÓ I RESUM

És ben coneguda per la població la responsabilitat dels metges en la generació de resistències a certs antibiòtics deguda a la prescripció inadequada d'aquests fàrmacs a pacients, però també és important mencionar que no es tracta de l'única causa, l'origen de les diferents resistències a antibiòtics serà discutida de forma àmplia en el transcurs de les següents pàgines.

A part d'analitzar la situació actual descrita com a preocupant i alarmant per la comunitat científica, la nostra proposta és discutir quin és el paper del veterinari en la contribució a generar aquest fenomen i quines actuacions tant legals com morals destinades a prevenir-lo són responsabilitat del veterinari.



IMATGE 1: Caricatura de bacteri resistent a la azitromicina

Els objectius d'aquest treball comprenen fer una revisió bibliogràfica d'autors tant nacionals com internacionals, buscar la legislació i les dades epidemiològiques el més actuals possibles, fins aconseguir els coneixements previs necessaris que ens permetin fer la discussió de forma acurada i documentada pretenent aportar unes conclusions que resultin beneficioses en la nostra futura pràctica de la professió veterinària.

Des de l'introducció de la penicil·lina en els anys 40, els antibiòtics són essencials en el tractament de malalties infeccioses. També s'utilitzen en veterinària i per finalitats no terapèutiques (com desinfectants, conservants i additius en aliments i en pinsos). Totes aquestes aplicacions, ara, 70 anys després, es veuen en greu perill per l'aparició i propagació de microbis resistents a medicaments barats i eficaços o d'elecció (de primera línia). Aquesta resistència és un fenomen biològic natural, però que es veu amplificat per diversos factors: l'utilització terapèutica inadequada en medicina humana i veterinària, finalitats no terapèutiques i la contaminació ambiental estan accelerant l'aparició i propagació de bacteries resistents amb conseqüències desastroses: el grup de bacteries farmacoresistents és responsable de milers de morts humanes anuals, a més de que aquestes morts s'haurien pogut evitar això genera costos sanitaris suplementaris i pèrdues de productivitat. Les bacteries comuns també s'han fet més resistents als antibiòtics veterinaris, la qual cosa augmenta el patiment i la mortalitat dels animals i genera pèrdues de producció i costos suplementaris, a més de riscos professionals per els grangers.

La falta de consens en la comunitat científica i els interessos comercials i econòmics que comporten les diferents accions legislatives amb finalitat correctora han generat estratègies molt diferents entre EUA i la UE, les bases ètiques i morals d'aquest fet també seran discutides en aquest treball.

3) CONCEPTES BÀSICS:

3.1) Definició i tipus d'antibiòtics

Segons el CDC (Centers for Disease Control and Prevention), els antibiòtics, també coneguts com medicaments antimicrobians, són medicaments que fan front a les infeccions causades per bacteries. El terme antibiòtic es referia originalment a un compost natural produït per un fong o un altre microorganisme que matava a les bacteries que causaven malalties en humans o animals. Alguns antibiòtics poden ser compostos sintètics (no produïts per microorganismes) que també poden matar o inhibir el creixement de microbis. Tècnicament, el terme “agent antimicrobià” es refereix als compostos naturals i sintètics; de totes maneres, moltes persones fan servir la paraula antibiòtic per referir-se a ambdues. Encara que els antibiòtics tenen molt efectes beneficiosos, el seu ús ha contribuït a que aparegui el problema de la resistència als antibiòtics.



Els diferents tipus d'antibiòtics funcionen de diferent manera contra infeccions específiques. Una persona corre diferents perills al fer servir qualsevol antibiòtic, però alguns antibiòtics són més perillosos que altres. S'ha d'anar molt en compte al triar-los i fer-los servir.

A continuació presentem un resum dels principals grups d'antibiòtics:

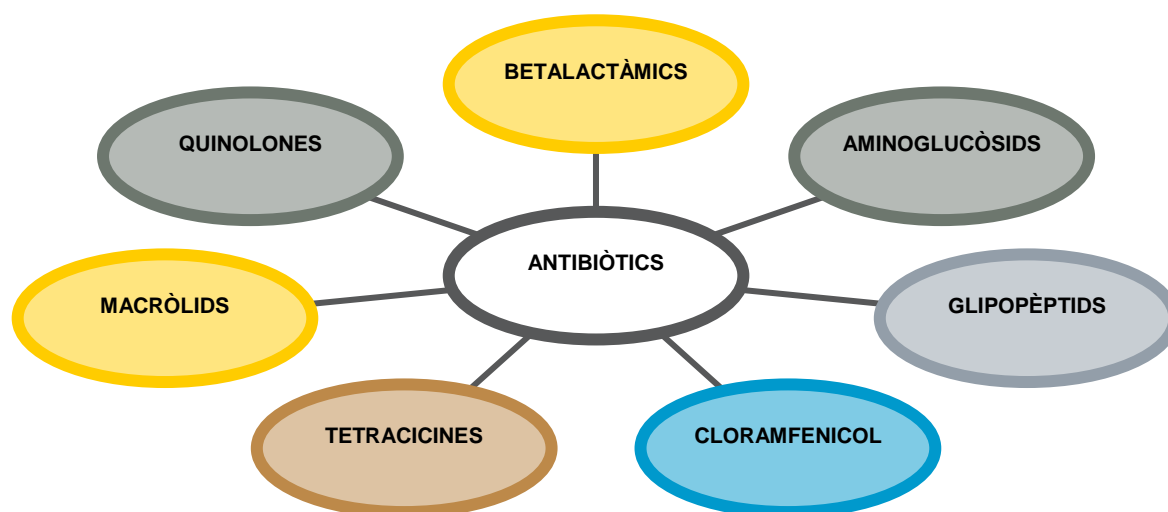


FIGURA 1: Resum dels principals grups d'antibiòtics (Seija i Vignol 2008)

3.2) Definició i tipus de resistències

Segons el [CDC](#), la resistència als antibiòtics és la capacitat que tenen els bacteris o altres microbis de resistir als efectes d'un antibiòtic. Això passa quan el bacteri canvia, de manera que redueix o elimina l'eficàcia dels fàrmacs, productes químics o altres agents dissenyats per curar o prevenir les infeccions. Els bacteris sobreviuen i es multipliquen causant més mal.

Característiques específiques de determinades bactèries impedeixen que puguin ser malmeses per centenars de principis actius, és la denominada *resistència intrínseca*. Malgrat tot, la resistència a antibiòtics més important és la *resistència adquirida*, mitjançant la qual una bactèria prèviament sensible a un antibiòtic pot obtenir o desenvolupar mecanismes adaptatius que li permetin sobreviure en la seva presència (Lázaro i Oteo 2006).

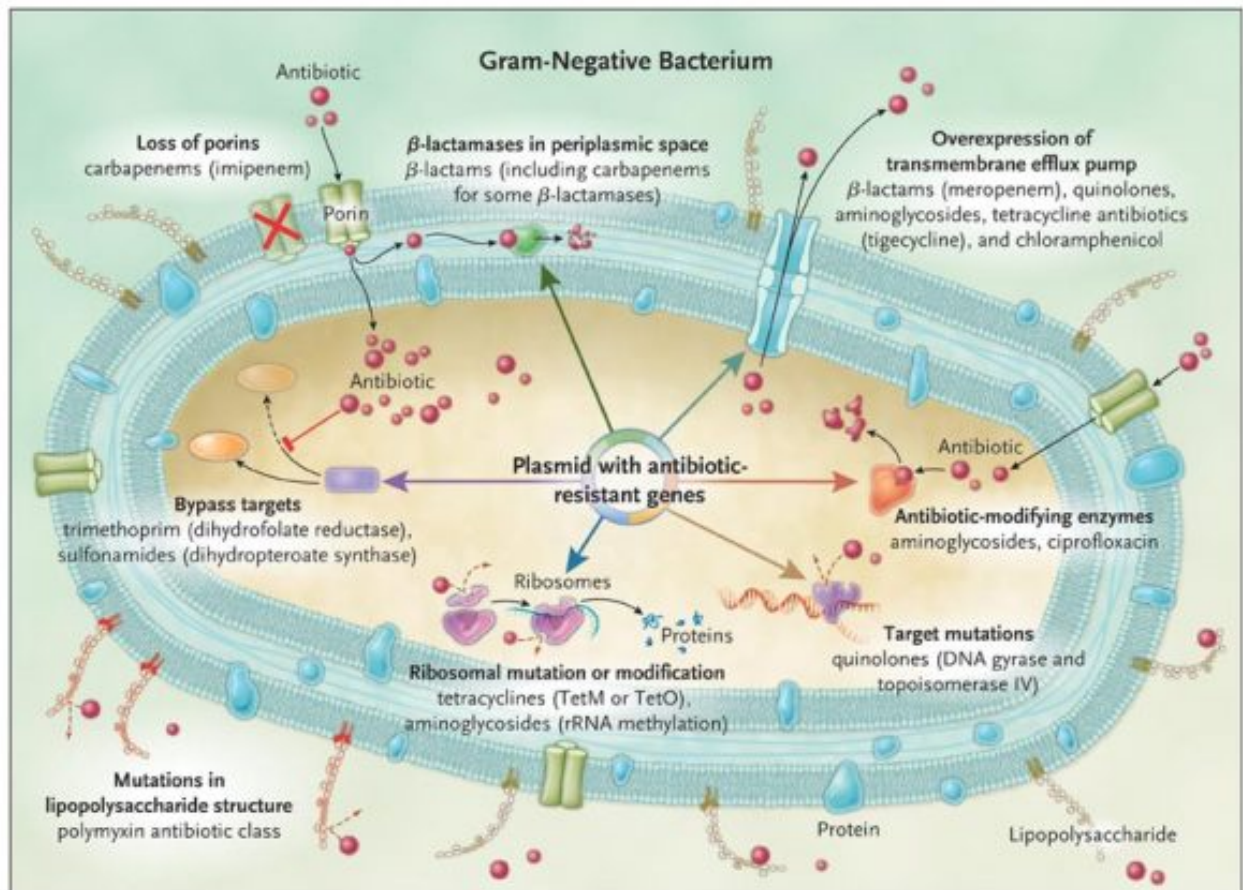
Segons el CDC i multitud d'autors avalats per nombrosos estudis, l'ús d'antibiòtics promou el desenvolupament de bacteris resistents a antibiòtics. Cada vegada que una persona pren antibiòtics, els bacteris sensibles moren, però els gèrmens resistents poden multiplicar-se. Els usos repetits i inadequats dels antibiòtics són les causes principals de l'augment de bacteris resistents als medicaments.

Mentre que els antibiòtics han de ser utilitzats per tractar infeccions bacterianes, no són efectius contra les infeccions virals com el refredat comú, la majoria de mals de coll, i la grip. L'ús generalitzat d'antibiòtics promou la difusió de la resistència als antibiòtics. L'ús intel·ligent dels antibiòtics és la clau per controlar la propagació de la resistència.

La resistència als antibiòtics es produeix quan els bacteris canvien, de manera que redueix o elimina l'eficàcia dels fàrmacs, productes químics o altres agents dissenyats per guarir o prevenir les infeccions. Els bacteris sobreviuen i es multipliquen causant més mal. Els bacteris poden fer això a través de diversos mecanismes. Alguns desenvolupen la capacitat de neutralitzar l'antibiòtic abans que puguin fer mal, els altres poden ràpidament expulsar els antibiòtics fora, i altres poden canviar el lloc d'atac dels antibiòtics per la qual cosa no afectarà la funció dels bacteris.

Els antibiòtics maten o inhibeixen el creixement dels bacteris sensibles. De vegades, un dels bacteris sobreviu perquè té la capacitat de neutralitzar o escapar de l'efecte dels antibiòtics; aquest bacteri pot multiplicar-se i reemplaçar tots els bacteris que han estat exterminats. L'exposició als antibiòtics, per tant, proporciona una pressió selectiva, que fa que els bacteris que sobreviuen tinguin més probabilitats de ser resistents. A més, els bacteris que en un moment van ser susceptibles als antibiòtics

poden adquirir resistència a través de la mutació del seu material genètic o mitjançant l'adquisició de peces d'ADN que codifiquen per a les propietats de resistència d'altres bacteris. L'ADN que codifica per la resistència es pot agrupar en un sol paquet fàcil de transferir. Això significa que els bacteris es poden tornar resistents a molts antimicrobians a causa de la transferència d'un tros d'ADN.



IMATGE 2: *diferents mecanismes bacterians de resistència als antibiòtics* (Peleg et al. 2010)

Aquesta imatge publicada en el New England Journal of Medicine, il·lustra els diferents mecanismes bacterians de resistència als antibiòtics. És un bon resum gràfic de la *Figura 6* que ve a continuació, elaborada amb informació facilitada per la Doctora Calvo i Torras, catedràtica de microbiologia de la UAB.

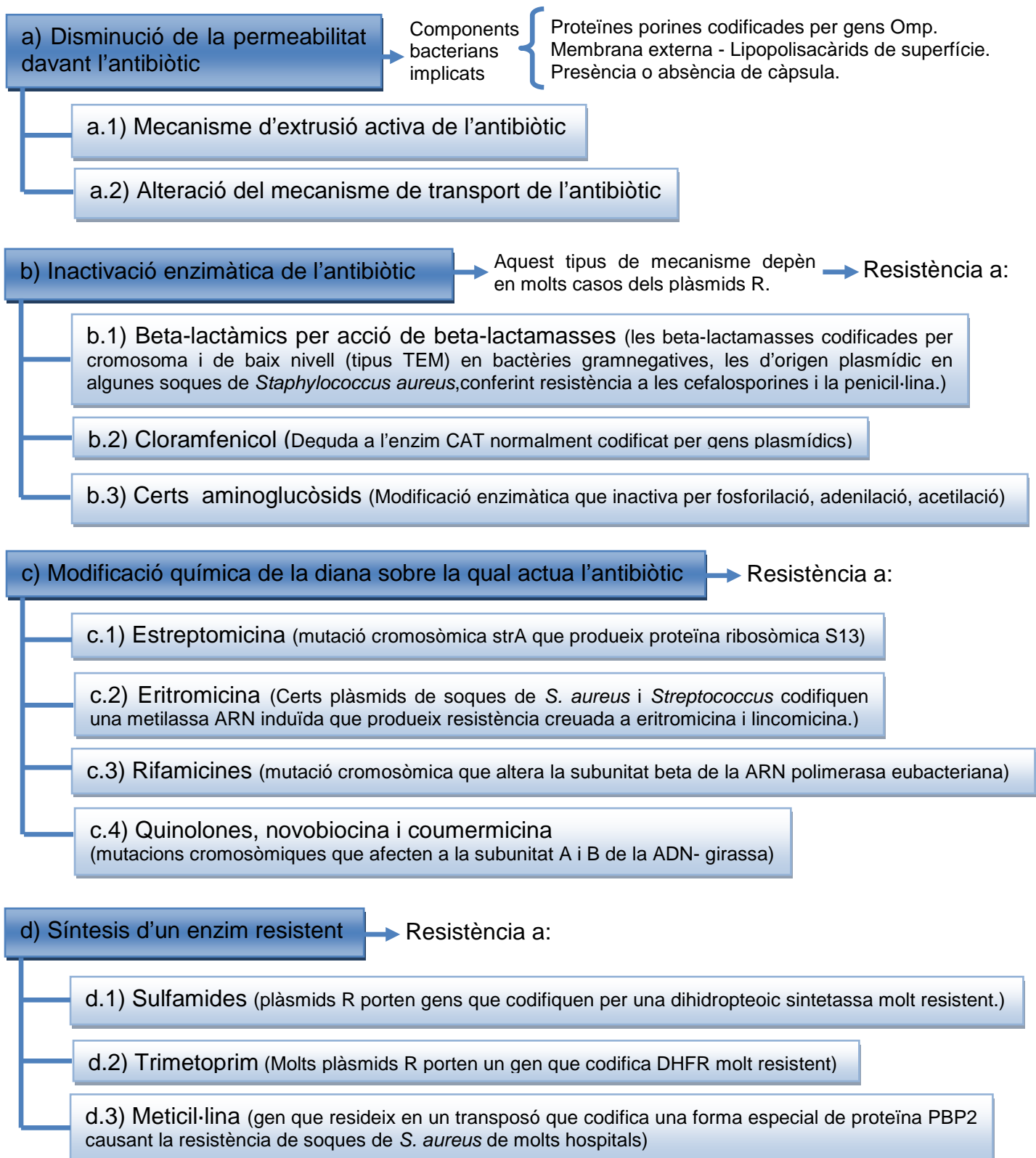
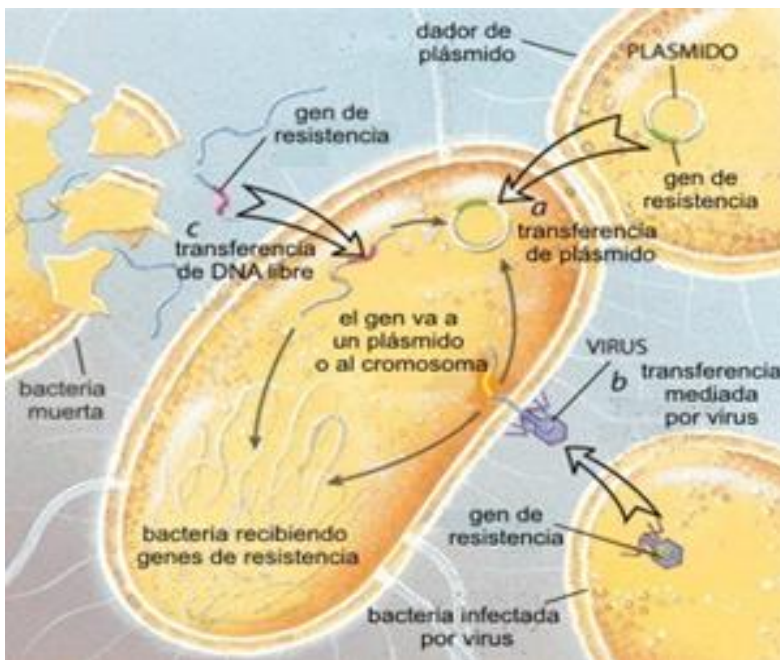


FIGURA 2 :Components estructurals i mecanismes bioquímics implicats en la resistència a antibiòtics (esquema i resum fet a partir de Calvo 2003)



IMATGE 3: Bases genètiques de la resistència (www.sciencedaily.com)

3.2.1) Bases genètiques de la resistència

Una soca bacteriana pot mostrar-se resistent a un antibiòtic per dos tipus principals de mecanismes genètic-moleculars:

- 1) Mutació d'un gen cromosòmic
- 2) Introducció d'un plàsmid R de resistència

1) Mutació d'un gen cromosòmic: selecció de mutants resistents

Les mutacions es defineixen com espontànies ja que es produeixen sense intervenció de procediments mutagènics experimentals. Les mutacions bacterianes són aleatòries i afecten a un gen qualsevol en freqüències dins del rang d'una per cada cent cinc o d'una cada mil deu cèl·lules bacterianes.

En la dècada dels 50 es va observar que quan un cultiu bacterià d'una soca sensible a un antibiòtic es posava en contacte amb aquell antibiòtic, passat un cert temps en tots els cultius es detectaven soques resistents. A través de diversos experiments es va poder demostrar que l'antibiòtic l'únic que fa és seleccionar els mutants resistents espontanis que sorgeixen en la població independentment de la presència de l'agent selectiu.

2) Resistència per intercanvi genètic: Introducció d'un plàsmid R de resistència

Aquest segon mecanisme suposa el mecanisme més difícil de resoldre, ja que:

- Està molt estès
- Pot conferir resistència a diversos antibiòtics a la vegada
- A diferència del mecanisme mutacional, no sol suposar una desavantatge adaptativa ja que no disminueix la taxa de creixement del bacteri ni fa disminuir ni perdre les seves propietats de virulència

L'explicació d'aquest fenomen radica en un mecanisme d'intercanvi de material genètic que depèn del contacte bacteri-bacteri i que denominem conjugació. Els

plàsmids R són capaços de disseminar-se per conjugació no només entre bacteris de la mateixa espècie sinó entre espècies diferents ("Transmissió horitzontal"), incloent les soques patògenes.

A més dels plàsmids R conjugatius existeixen d'altres no conjugatius:

- Un altre plàsmid conjugatiu compatible resident en la mateixa cèl·lula
- Transducció mitjançant bacteriòfags
- Transformació, mecanisme pel que l'ADN nu del plàsmid pot ser incorporat per una bactèria sensible receptora



FIGURA 3: Avantatges adaptatius dels plàsmids R de resistència (Calvo 2003)

3.2.2) Com es transmeten els bacteris resistents dels animals als éssers humans a través de l'alimentació?

Les condicions higièniques i la manipulació deficient dels aliments permeten als bacteris sobreviure als aliments que arriben al consumidor, bacteris resistents que a més, podrien estendre's a qualsevol aliment. El resultat podria ser que un consumidor desenvolupi una malaltia resistent a antibiòtics i aquesta es propagui ràpidament.

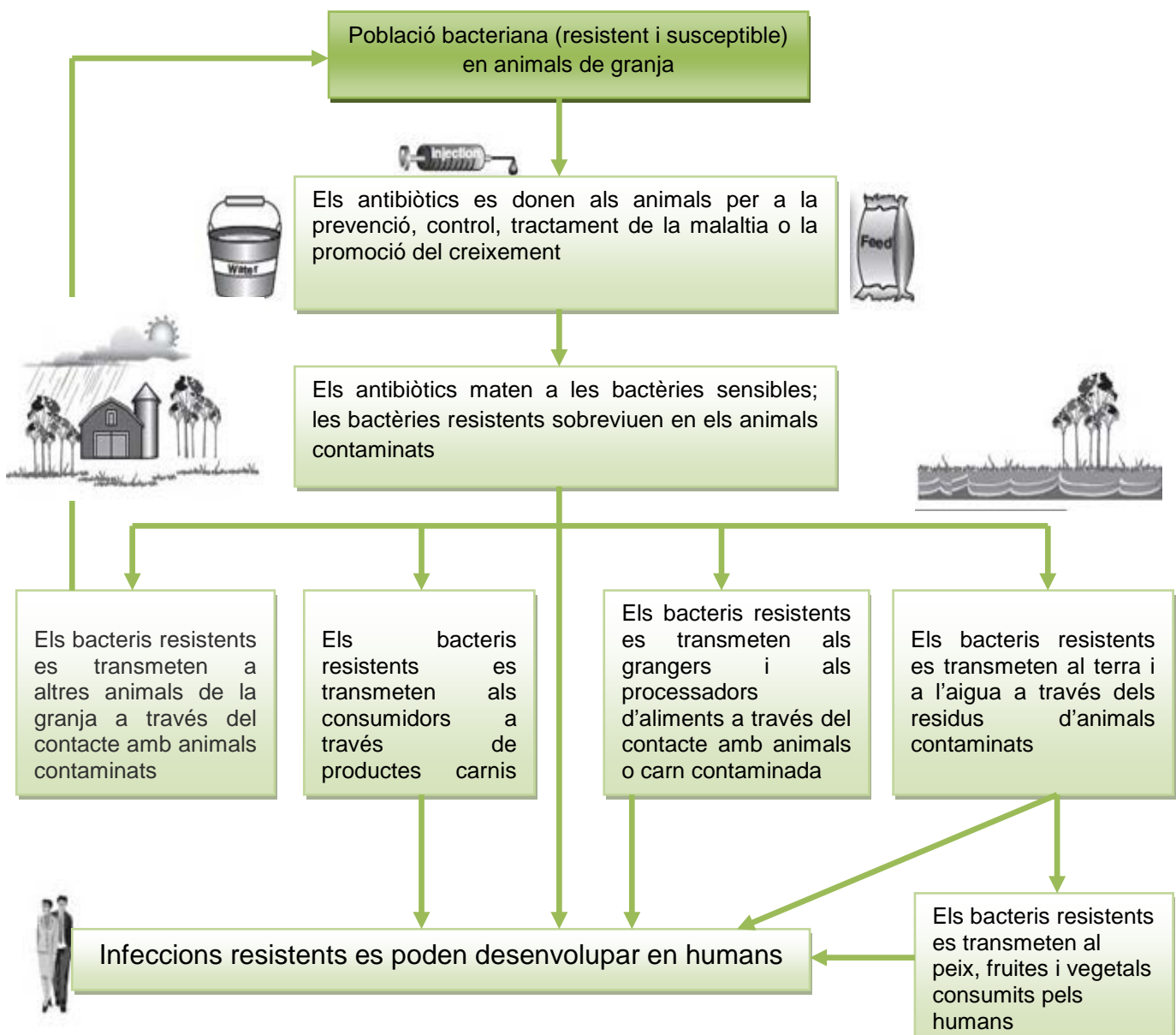


FIGURA 4: Possibles vies de propagació de la resistència als antibiòtics dels animals als éssers humans (GAO 2001)

En aquest esquema del nou informe de la GAO, renya a les agències federals de la salut per no fer una bona feina en la recol·lecció de dades sobre els efectes en la salut humana de l'ús d'antibiòtics agrícoles.

4) PER POSAR-SE EN SITUACIÓ

4.1) Una mica d'història

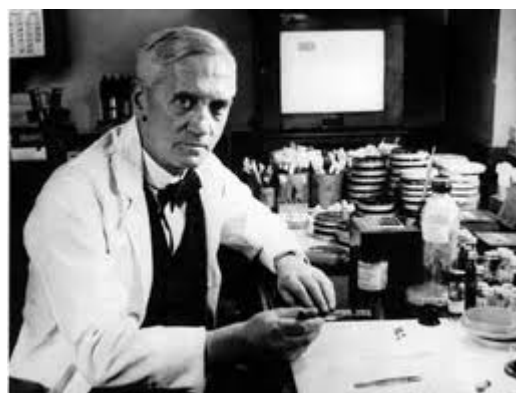
La síntesis d'antibiòtics i el descobriment i millora dels mateixos han suposat en el segle passat una autèntica revolució en el tractament de les malalties infeccioses. Però la extraordinària versatilitat i adaptabilitat dels microorganismes han impedit que l'home hagi guanyat totalment la batalla, donat que moltes bactèries han anat desenvolupant en les últimes dècades mecanismes que els protegeixen contra l'acció dels fàrmacs. (Calvo 2003).

La utilització d'agents antimicrobians data de 2500 anys d'antiguitat, quan la civilització xinesa va utilitzar la planta de soja en el tractament del carboncle (López-Brea i Domingo 1998).

A la era preantibiòtica, el control de les malalties infeccioses es realitzava mitjançant mesures d'asèpsia, ús de desinfectants, antisèptics i vacunes; però ja en aquesta època tenim coneixement de resistència bacteriana als antimicrobians: en l'any 1887, M.G. Kossiakoff descriu l'adquisició de resistència als desinfectants a l'observar com el *Bacillus subtilis* es feia resistent a dos antisèptics: clorur de mercuri i àcid bòric, explicat com a fenomen d'adaptació al medi, degut a que la supervivència del microorganisme va dependre de l'habilitat que posseïa per adaptar-se a condicions hostils del medi extern (Muñoz, Soult i Fernández 1998).

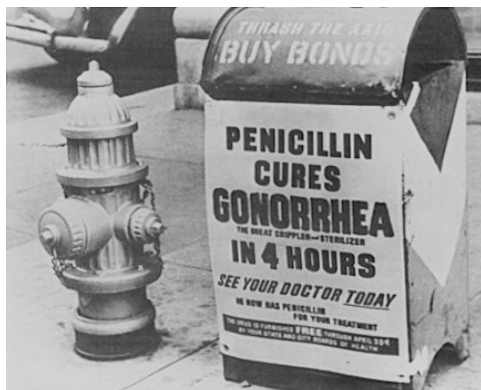
En el any 1907, Paul Ehrlich, al introduir la quimioteràpia davant a protozous es va adonar de que algunes soques desenvolupaven resistències al llarg del tractament (Calvo 2003).

El 1929, Alexander Fleming descobreix el primer antibiòtic: la Penicil·lina. Aquest gran èxit i l'esperança de fer desaparèixer les malalties produïdes per microbis es veuen enfosquides deu anys després per l'aparició de les primeres resistències a sulfamides i penicil·lina; posteriorment en la dècada dels 50, es viu un període de desencís respecte als antimicrobians, perquè l'aparició de resistències bacteriana és més ràpida que els antibiòtics que es poden sintetitzar; en els anys 60,



IMATGE 4: Alexander Fleming treballant al seu laboratori.

els laboratoris farmacèutics comencen a sintetitzar nombrosos antimicrobians, passant-se a un optimisme exagerat.



IMATGE 5: Anunci públic aproximadament de 1944, durant la Segona Guerra Mundial, sobre l'activitat de la penicil·lina, un dels primers antibiòtics comercialitzats.

Aquesta imatge pretén mostrar l'eufòria inicial que va desencadenar els primers tractaments amb penicil·lina. És destacable que l'anunci assegura que la Gonorrea es pot curar en 4 hores.

Ara, existeix una situació d'equilibri entre l'aparició de resistències i el desenvolupament de nous antibiòtics (Muñoz, Souto i Fernández 1998), encara que cada vegada és més freqüent l'aparició de bacteris multi resistents, que re actualitza l'antic terme d'infecció intractable (Del Castillo 1998).

L'aparició de bacteris resistents motiva l'investigació de noves molècules, que després del seu ús clínic tornen a crear noves soques resistents, entrant així en una història interminable (Del Castillo 1998).

ALEXANDER FLEMING DESCUBRIÓ EL PRIMER ANTIBIÓTICO EN EL AÑO 1928. ¿CUÁL ERA EL NOMBRE DEL ANTIBIÓTICO?



	Nº	%
La penicil·lina	142	99%
La vancomicina	0	0 %
La doxiciclina	2	1%
El moho	0	0%

A l'enquesta realitzada (veure ANNEX 1), es pot observar que el 99% dels enquestats tenen coneixement de que la penicil·lina va ser el primer antibiòtic descobert per Alexander Fleming, la qual cosa confirma que es tracta d'un descobriment molt important a l'història de la ciència i que gairebé tothom n'és coneixedor.

4.2) Situació actual del consum d'antibiòtics i les seves resistències

4.2.1) Espanya

Espanya és un dels primers consumidors mundials d'antibiòtics. Ja a la dècada dels vuitanta, els estudis sobre consum d'antibiòtics, destacaven que a Espanya el consum d'antibiòtics per cada 100 habitants i dia era superior al 30% del consum que es registrava a Austràlia, segon consumidor en el ranking mundial (Calvo 2003).

Titular del diari digital [Europa Press](#): “Se mantiene el consumo de antibióticos en España aunque aumenta el uso de penicilina que concentra el 62% del consumo” (Madrid, 17 nov. 2010)

El consum d'antibiòtics a Espanya es manté respecte el 2006 segons l'informe “Ús d'antibiòtics a Espanya”, que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ([AEMPS](#)) acaba d'actualitzar amb motiu del Dia Europeu per l'ús prudent dels antibiòtics, que es celebra el dia 18 de Novembre.

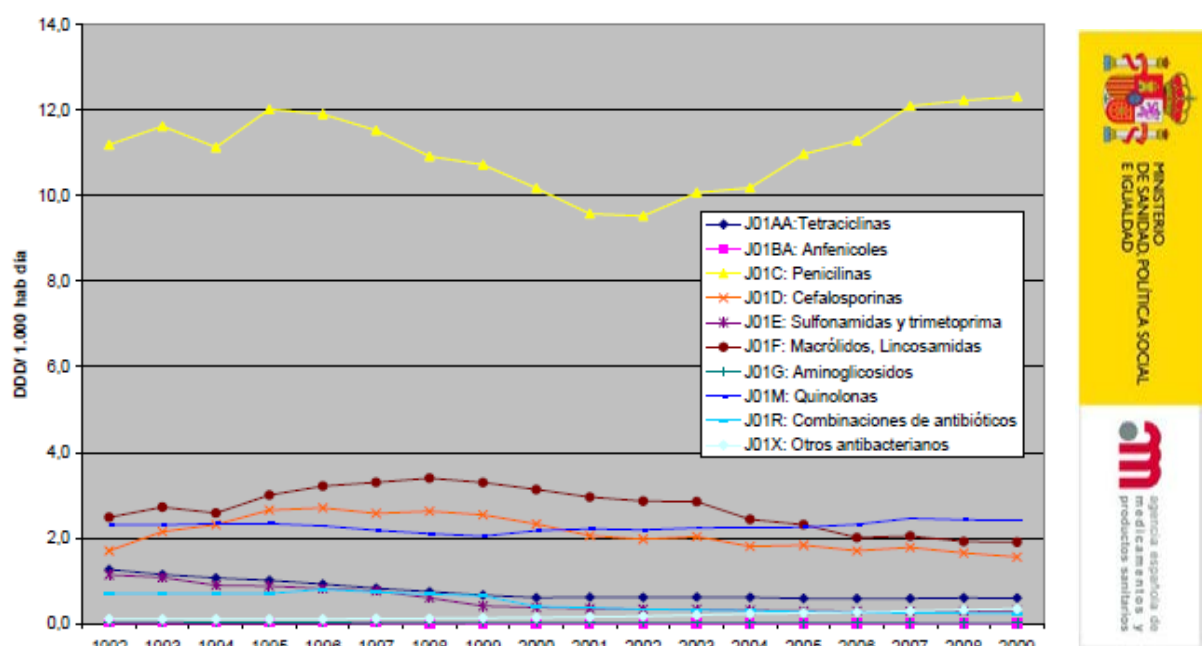


S'observa un descens del consum d'antibiòtics des de 1997 i, per tant, es poden diferenciar tres fases en l'evolució dels antibiòtics. Una fase inicial que comprèn fins 1996 en la que l'ús dels antibacterians s'incrementa degut sobre tot a la introducció de nous macròlids, cefalosporines, així com per l'augment de l'utilització del ciprofloxacino i la amoxicil·lina amb àcid clavulànic.

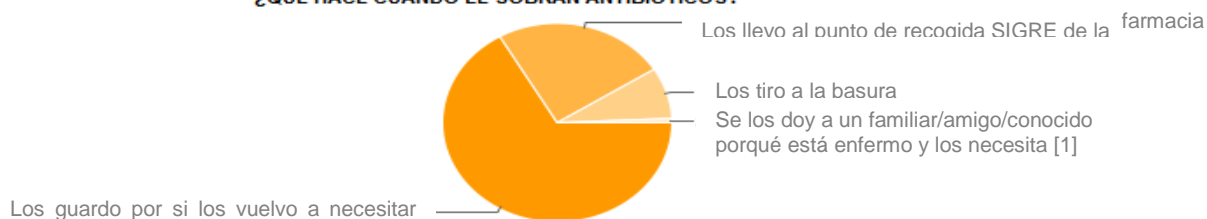
IMATGE 6: Logotip del Dia Europeu per l'ús prudent d'antibiòtics (AEMPS)

A continuació existeix una fase d'ús descendent fins l'any 2001 que s'explica fonamentalment per la disminució del consum diari d'amoxicil·lina. I, a partir d'aquest any, s'observa un lleuger repunt degut a l'utilització creixent d'amoxicil·lina associada a l'àcid clavulànic en les seves presentacions en majors dosis per forma farmacèutica.

Malgrat tot, “en els últims anys s'aprecia una estabilització en l'utilització perquè l'augment de l'ús d'amoxicil·lina clavulànic es compensa amb el descens de l'ús de cefalosporines i macròlids”. El següent gràfic ens mostra l'evolució del consum dels antibiòtics per subgrups a Espanya des de l'any 1992-2009:

**RESISTÈNCIES ALS ANTIBIÒTICS: La responsabilitat
del veterinari en l'aparició i la prevenció.**

GRÀFIC 1: Evolució del consum d'antibiòtics per subgrups (Espanya, 1992-2009) Font: AEMPS

La agència europea [ESAC](#) (European Surveillance of antimicrobials Consumption) afirma que a Espanya és difícil establir amb absoluta precisió el consum d'antibiòtics en la comunitat (excloent el medi hospitalari) ja que segons algunes estimacions, un percentatge important dels antibiòtics més utilitzats (al voltant del 30%) podrien obtenir-se sense recepta (pràctica totalment prohibida per la llei) o bé de restes de tractaments previs (pràctica totalment desaconsellada per raons mèdiques). Segons alguns estudis Espanya es troba entre els països més consumidors d'antibiòtics de Europa en quantitat total i a més, consumeix sobretot, antibiòtics d'ampli espectre que tenen major impacte en el desenvolupament de resistències.

¿QUÉ HACE CUANDO LE SOBРАН ANTIBIÓTICOS?


	Nº	%
Los guardo por si los vuelvo a necesitar	96	67%
Los llevo al punto de recogida SIGRE de la farmacia	35	24%
Los tiro a la basura	12	8%
Se los doy a un familiar/amigo/conocido porque está enfermo y los necesita [1]	1	1%

En l'enquesta que hem realitzat (veure ANNEX 1), la gran majoria dels enquestats (un 67%) diu que un cop finalitzat el tractament antibiòtic guarda el medicament restant per si el torna a necessitar. Això a part de facilitar l'automedicació, augmenta les possibilitats d'un segon tractament incomplet ja que el més probable és que no sobrin prous antibiòtics per poder prendre unes dosis i temps suficients. Un 24% diu que els porta a un punt de recollida SIGRE de la farmàcia, que actualment és el més recomanable, però això suposa eliminar com a residus una gran quantitat d'antibiòtics que no tenen perquè trobar-se malmesos la qual cosa causa una gran despesa econòmica tant a l'administració pública com al consumidor particular. Tirar-los a les escombraries tampoc és aconsellable ja que causarà contaminació i problemes de resistències al medi ambient. L'opció més lògica, i que no hem pogut oferir com a resposta als enquestats ja que encara no és una realitat, és la dispensació de la quantitat justa i necessària d'antibiòtics prescrits per el metge per fer el tractament complet. Així s'evitarien tots els problemes comentats d'automedicació, despeses econòmiques innecessàries i residus.

Si es consulta la base de dades de la [EARSS](#), podem observar que hi ha hagut un augment generalitzat, amb algunes excepcions, de les resistències a antibiòtics en els set principals patògens invasors:

Pathogens by antimicrobial classes	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<i>Streptococcus pneumoniae</i>								
Penicillin R	7	9	9	8	8	7	8	10
Penicillin RI	32	29	25	27	22	23	22	30
Macrolides RI	27	27	23	22	18	22	19	27
<i>Staphylococcus aureus</i>								
Oxacillin/Meticillin R	24	26	27	25	25	27	26	25
<i>Escherichia coli</i>								
Aminopenicillins R	58	60	62	64	62	63	65	65
Aminoglycosides R	7	7	10	9	10	11	13	14
Fluoroquinolones R	21	25	28	28	30	33	31	33
Third-gen. cephalosporins R	4	7	8	7	7	9	11	12
Carbapenems R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecalis</i>								
Aminopenicillins RI	1	2	<1	2	1	3	3	1
HL Gentamicin R	36	36	36	36	42	41	43	41
Vancomycin R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecium</i>								
Aminopenicillins RI	64	66	67	73	79	79	83	83
HL Gentamicin R	11	17	16	21	40	35	38	27
Vancomycin R	3	2	3	3	2	1	3	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>								
Aminoglycosides R	-	-	4	7	9	9	9	9
Fluoroquinolones R	-	-	11	8	17	15	16	14
Third-gen. cephalosporins R	-	-	7	9	10	12	11	10
Carbapenems R	-	-	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
Piperacillin R	-	-	4	9	8	8	8	6
Ceftazidime R	-	-	6	7	10	11	8	7
Carbapenems R	-	-	17	12	15	13	16	18
Aminoglycosides R	-	-	4	11	15	18	19	18
Fluoroquinolones R	-	-	14	19	25	23	25	25

TAULA 1: Resistència als antibiòtics des de 2003-2010 a Espanya:
Proporció(%) d'aïllaments no susceptibles a antibiòtics

En la Memòria del 2010 de [EARS-Net, Espanya](#) (Majadahonda, 20 de juny de 2011) es resumeix el següent:

Des de l'any 2001 fins ara s'ha produït un augment continuat en la resistència de *E. coli* a la majoria d'antimicrobians. Especialment important es la resistència a les cefalosporines de 3^a generació (1,6% el 2001 → 12,3% el 2011), que té el seu origen majoritàriament en la producció de betalactamases d'espectre extens (11,5% el 2010).

Un aspecte més preocupant, és la emergència de carbapenemases a enterobacteries (*E. coli* i *K. pneumoniae*) durant els últims anys. Durant el 2010 la xarxa ha detectat i caracteritzat 4 soques invasives amb resistència a carbapenemes.

La multirresistència és també un fenomen en continu creixement. Així, en *E. coli* la resistència a 3 o més famílies d'antibiòtics s'ha duplicat en la última dècada passant del 12% el 2001 fins el 25% el 2010.

En el 2010 hi ha hagut un repunt de la resistència a la penicil·lina en pneumococ, canviant la tendència prèvia al respecte.

4.2.2) Europa

La presa de decisions a la Unió Europea corre a càrrec dels Estats Membres, el Parlament Europeu i la Comissió Europea, que reben assessorament científic de grups d'experts que formen part de la EMA, EFSA i ECDC.

La UE finança programes públics de vigilància seguint el concepte de “xarxa de xarxes”: EARSS i ESAC.

Les següents figures mostren els logotips dels principals organismes i la funció que exerceixen dins la Unió Europea:

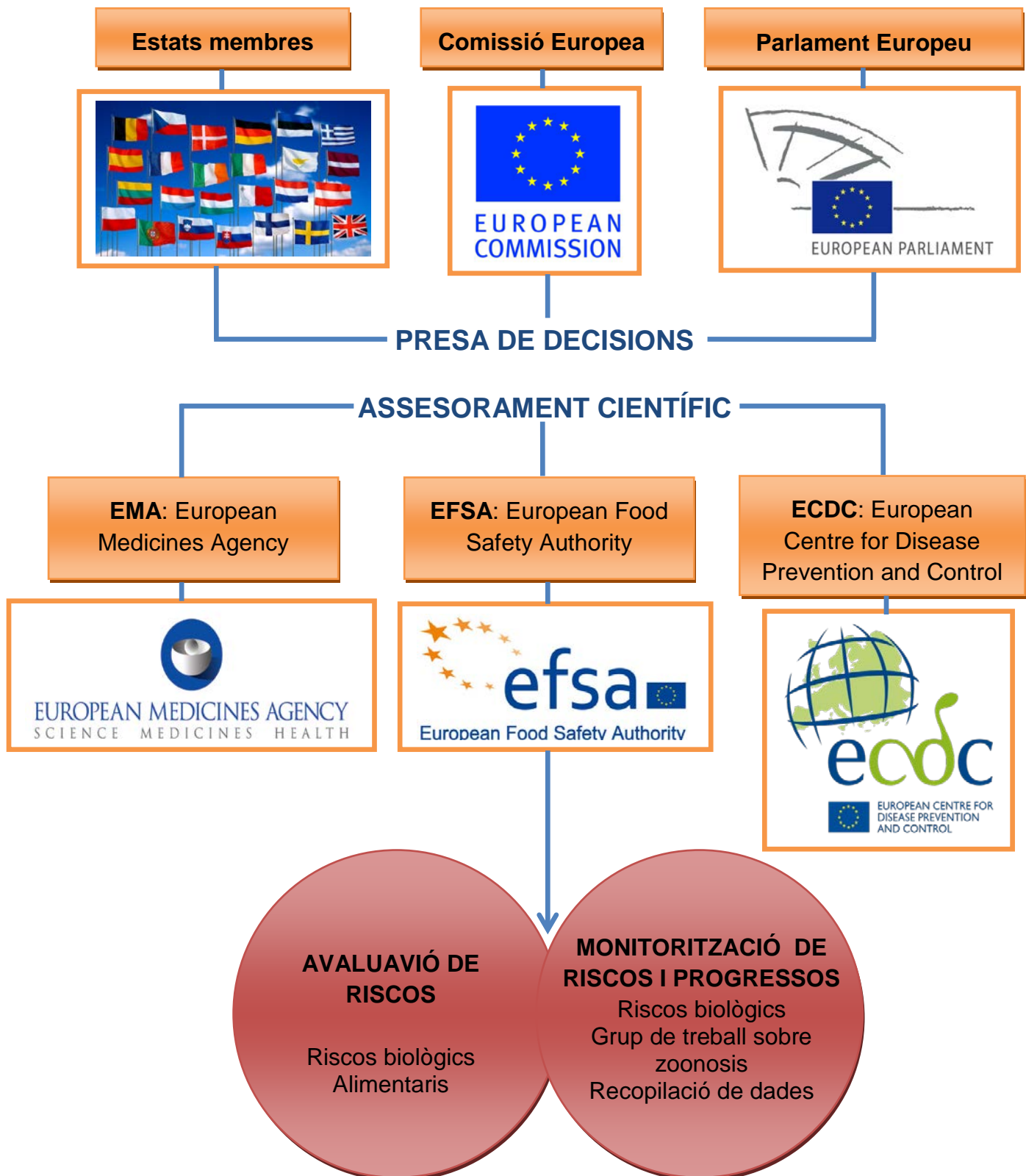


FIGURA 5: Agents de la UE per fer front a les zoonosis

PROGRAMES PÚBLICS de vigilància de la resistència a antibiòtics

Coordinats i finançats per
ECDC: European Centre for
Disease Prevention and Control
situat a Estocolm



EARSS: European antimicrobials
Resistance Surveillance System

ESAC: European Surveillance
of antimicrobials Consumption



Nº de països
que hi participen

28

34



Proporciona dades de referència a nivell europeu sobre la resistència antimicrobiana per a fins de salut pública. Duu a terme la vigilància de susceptibilitat antimicrobiana en set principals patògens invasors: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Projecte europeu coordinat des de la Universitat d'Anvers (Bèlgica).

Cada país té la seva pròpia xarxa de treball d'experts encarregats de la recollida de dades sobre el consum de antibiòtics, antivirals i antifúngicides.

FIGURA 6: Programes públics de vigilància de la resistència a antibiòtics finançats per la UE

Segons la [ESAC](#), si l'ús d'antibiòtics en la comunitat (excloent els hospitals) a Europa s'expressa en quantitat de dosis diària per 1000 habitants (DID), els països d'Europa del sud i oriental, tenen el consum més alt (vermell) mentre que el consum és més baix al Nord d'Europa i Rússia (verd) (Veure FIGURA 1).

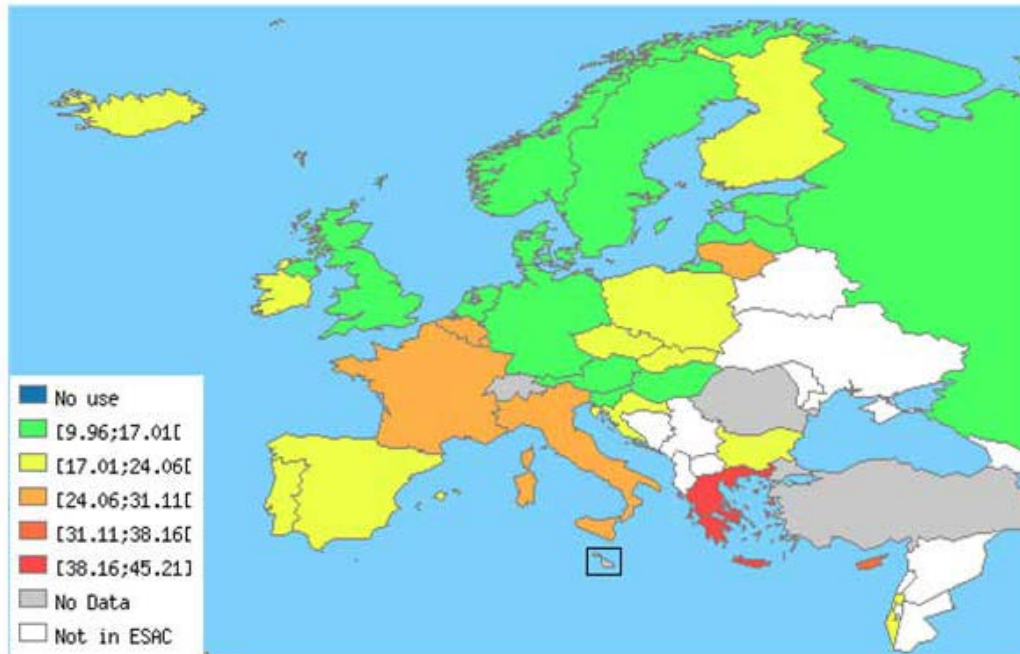


FIGURA 7: Consum d'antibiòtics a Europa segons la ESAC

Segons les dades de EARS-Net la resistència a antimicrobians a Europa mostra una gran variació segons el tipus de patògen, les substàncies antimicrobianes i l'àrea geogràfica o regió.

A més de proves d'estabilització d'alguns patògens (per exemple, MRSA: *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina) en una sèrie de països, les dades mostren la disminució de sensibilitat als antimicrobians de patògens importants (per exemple *E. coli*) i l'alarmant aparició de la resistència al carbapenem en la pneumònia K, donant lloc a una desafortunada pèrdua d'opcions de tractament.

Titular del diari digital [EL PAÍS](#) “ *Más de 25.000 personas mueren cada año en Europa por la resistencia a los antibióticos*” (Vicenç Moliné, Bruselas 17/11/2011).

També és de destacar de l'article anterior, que segons dades que va publicar la Comissió Europea, els costos addicionals que suposen les resistències per la sanitat dels països de la UE sumen 1.500 milions d'euros.

FIGURA 8: CRONOLOGIA DE LA LLUITA CONTRA LES RESISTÈNCIES A ANTIMICROBIANS
(adaptació de Campos i Baquero 2002 i EFSA 2011):

1998	Reunió internacional a Copenhague " <i>La amenaça microbiana</i> " sobre la resistència a antimicrobians i la necessitat d'actuar per contenir-la. Les conclusions van ser comunicades a les autoritats sanitàries de la Unió Europea i dels països membres.
1999	Resolució del Consell, de 8 de juny de 1999, sobre la resistència als antibiòtics «Pla de prevenció de l'amenaça microbiana» [Diari Oficial C 195 de 1999.07.13].
2001	Reunions a Visby (Suècia) i Brussel·les. La Comissió Europea va posar en marxa una estratègia de la UE per combatre l'amenaça de la resistència als antibiòtics per a la salut humana, sanitat animal i vegetal. S'inclou l'eliminació gradual d'antibiòtics per l'ús no mèdic dels animals i una sèrie d'accions a nivell comunitari i nacional en les àrees de recollida de dades, vigilància, investigació i sensibilització.
2002	Al Novembre els ministeris de Sanitat europeus van firmar el document 2002/77/EC del Consell sobre la <i>utilització prudent dels agents antimicrobians en medicina humana</i> , que conté recomanacions concretes als Estats membres amb el fi d'afrontar el problema de la resistència als antibiòtics unificant els mètodes de treball. També hi ha el segon informe de la Comissió sobre l'aplicació de la Recomanació del Consell.
2006	La legislació sobre alimentació animal prohibeix l'ús d'antibiòtics utilitzats com a promotors del creixement animal a partir del gener de 2006.
2007	La Unitat de Monitorització Biològica de l'EFSA va publicar les especificacions per l'harmonització i vigilància de la resistència antimicrobiana en dos bacteris zoonòtics importants (<i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i>) que es troben en animals i aliments
2008	El Panell de l'EFSA sobre Riscos Biològics va emetre un dictamen en l'examen de com els aliments poden arribar a ser un vehicle per a la transmissió de bacteris resistents als éssers humans. Es van formular recomanacions per a la prevenció i el control de la transmissió, posant de relleu les bones pràctiques d'higiene en totes les etapes de la cadena alimentària, com la prevenció i factors de control. La Unitat de Monitorització Biològica de l'EFSA va publicar noves especificacions per la vigilància harmonitzada de la resistència als antimicrobians en <i>E. Coli</i> i enterobacteries en animals i aliments. ECDC i la EMA organitzen el primer Dia Europeu de l'ús Prudent dels Antibiòtics (18 de Novembre).
2009	el Panell de Riscos Biològics va avaluar la importància de la salut pública de MRSA (<i>Staphylococcus aureus</i> resistent a la meticil·lina) en animals i aliments. Va arribar a la conclusió que el bestiar MRSA representa només una petita proporció de totes les infeccions per MRSA a la UE, amb diferències significatives entre els estats membres. La Unitat de Monitorització Biològica, també va publicar els resultats d'una enquesta a tota la UE sobre la MRSA en els porcs. Una opinió comuna per l'EFSA, ECDC, EMA i el Comitè Científic sobre Riscos per la Salut Emergents i Recentment Identificats, van concloure que la resistència antimicrobiana està augmentant la preocupació específica en tot el món i es va originar en la medicina humana sobre la resistència bacteriana als antibiòtics utilitzat en el tractament de les infeccions per <i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i> (els dos causant de la majoria d'infeccions zoonòtiques a Europa).
2010	l'EFSA va publicar el primer informe-resum de la UE de la resistència antimicrobiana dels bacteris zoonòtics que es troben en animals i aliments. que cobreix els anys 2004-2008
2011	Comunicació de la Comissió al Parlament Europeu i al Consell, de 15 de novembre de 2011 a Brussel·les, <i>Pla d'acció contra l'amenaça creixent de les resistències bacterianes</i> . COM(2011) 748 FINAL. L'EFSA i l'ECDC, publica el seu informe conjunt sobre la resistència antimicrobiana en els bacteris zoonòtics que afecten als éssers humans, animals i aliments.

4.2.3) Estats Units d'Amèrica

L'oficina de Responsabilitat Governamental d'Estats Units (GAO), arriba a la conclusió que respecte a l'ús d'antibiòtics en animals productors d'aliments, els progressos realitzats són molt limitats, ja que a la indústria ramadera fa servir els antibiòtics com a mesura preventiva per evitar que els animals es posin malalts. Se'ls administra dosis reduïdes i a través d'aquesta pràctica el que s'aconsegueix, és que les bacteries generin una resistència als antibiòtics, i deixen de ser efectius en la seva missió.

La GAO ha constatat que el govern dels EUA (organismes competents) no disposen de dades detallades que permetin mesurar els esforços que s'han fet per combatre la resistència als antibiòtics. Tampoc s'ha realitzat un examen més exhaustiu per determinar la relació entre l'ús d'antibiòtics en els animals productors d'aliments i l'increment de la resistència dels microorganismes, ni s'ha comparat la relació entre el subministre d'antibiòtics a animals i la possible resistència desenvolupada en éssers humans, són anàlisis i estudis necessaris per poder saber si els mesures que es van adoptar són o no efectives.

L'ús ambulatori sistèmic dels antibacterians és alt als Estats Units en comparació amb Europa (només 3 dels 27 països europeus n'utilitzaven més al 2004). No obstant, les dades de l'ESAC a Espanya estan subestimades, ja que aquestes dades són les de reemborsament, el que exclou els medicaments de venda lliure. D'altra banda, les dades sobre l'ús d'antibacterians a Grècia estan sobreestimades, ja que aquestes dades són de les vendes, de manera que inclouen l'exportació paral·lela i l'ús hospitalari (Gossens, Ferech, Vander Stichele, *et al* 2005).

Les dades dels Estats Units, que són proporcionades per IMS Health, són les dades de les vendes. Com que el cost dels medicaments és alt als Estats Units, no esperem una sobreestimació associada a les exportacions paral·leles a països veïns. De fet, un nombre creixent de ciutadans dels EUA, estan comprant els seus medicaments amb recepta a Canadà, fins i tot si es viola la llei dels EUA (importació paral·lela). Malgrat això, el valor d'aquests fàrmacs es va estimar en 507 milions de dòlars durant els 12 mesos del juny de 2005, el que representa <1% del total del mercat dels EUA, i la majoria són medicaments per tractar o prevenir malalties cròniques, no per malalties esporàdiques (exemple: malalties infeccioses) (Skinner 2006). Dades de l'IMS Health, també poden subestimar l'ús d'antibacterians als EUA.

La dispensació a les farmàcies integrades al sistema de salut i les farmàcies governamentals no estan incloses en un panell al detall. D'acord amb un panell paral·lel, el lliurament a les farmàcies són insignificants i no influeixen en les nostres observacions. A més, es va suggerir, que un nombre considerable de llatins s'automediquen amb agents antimicrobians adquirits sense recepta mèdica fora dels EUA (Mainous, Cheng, Garr, *et al.* 2005). Es necessiten més estudis per avaluar la magnitud de les importacions paral·leles i de la venda lliure de fàrmacs als EUA (Larson i Grullon-Figueroa 2004)

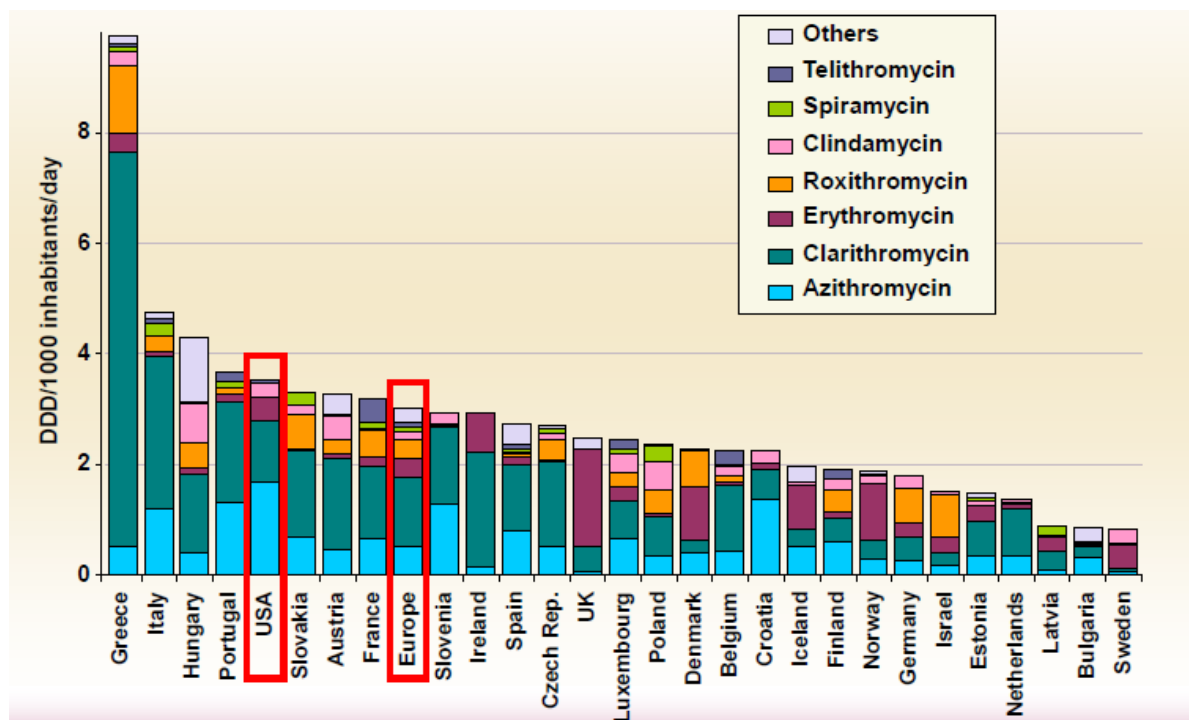


GRÀFIC 2: Comparació de l'ús d'antibiòtics entre USA i Europa en dosi diària definida per 1000 habitants per dia (Gossens 2007).

El patró d'ús ambulatori d'antibacterians als EUA, es caracteritza per un ús molt alt de tetraciclins, macròlids i fluoroquinolones (azitromicina i levofloxacina van mostrar un major ús als EUA que en qualsevol país d'Europa). Aquestes diferències poden estar relacionades amb les diferents pautes de tractament i comercialització. Als EUA, la doxiciclina, els macròlids i les fluoroquinolones tenen un lloc destacat com agent de primera línia pel tractament ambulatori d'infeccions respiratòries (Mandell, Bartlett, Dowell, File, Musher, Whitney 2003).

A Europa però, les infeccions atípiques (com micoplasma i clamídia) es consideren menys rellevants clínicament, la resistència als macròlids es considera una amenaça

clínica significativa, i els pacients, per tant, rebran amb més probabilitat un betalactàmic (Woodhead, Blasi, Ewig 2005). L'azitromicina ha estat àmpliament comercialitzada als EUA a través de publicitat directa al consumidor (Woloshin, Schwartz, Tremmel, Welch 2001). A Europa, però, els estats membres de la UE continuen sent necessaris per prohibir la publicitat destinada al públic en general, dels medicaments que es venen només sota recepta.

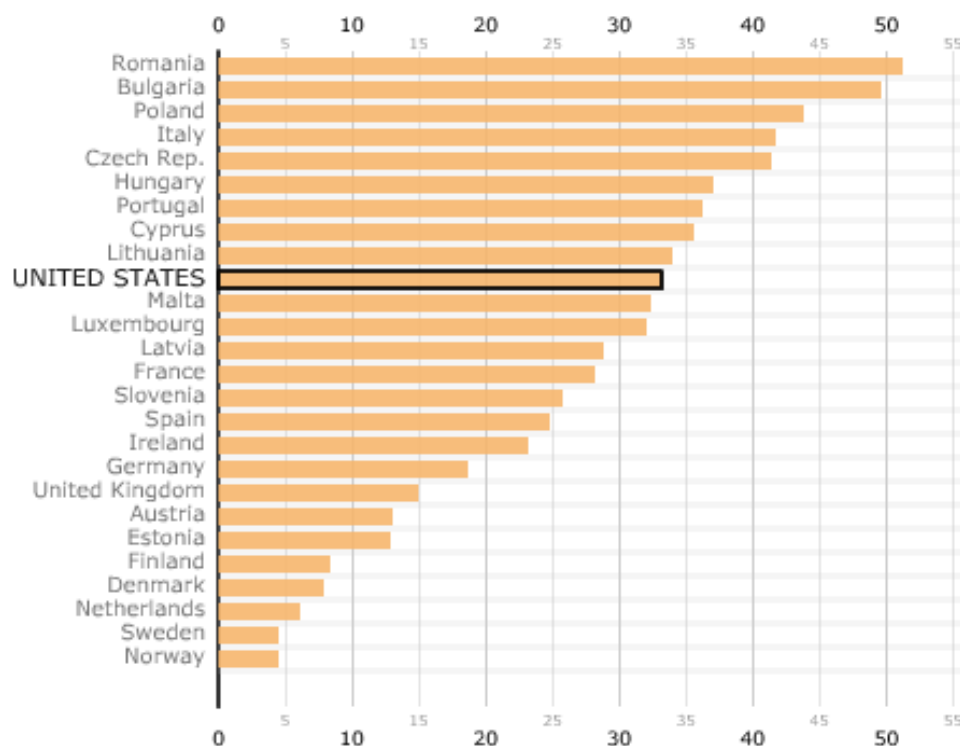


GRÀFIC 3: Total de pacients que utilitzen MLS dels 27 països europeus i als EE.UU. al 2004 (Gossens 2007)

Malgrat això, les diferències de l'ús de substàncies antibacterianes als EUA i Europa, són també resultat de les diferències de regulació i estratègies de màrqueting entre els dos continents. Finalment, les diferències entre els EUA i els països europeus també poden ser el resultat de les diferències dels sistemes de salut. Per exemple, als EUA no hi ha un pla nacional de salut, i bàsicament no hi ha falta d'incentius per prescriure o donar qualsevol antibiòtic que no sigui la capacitat del pacient per pagar. Per contra, molts països de la UE imposen restriccions polítiques que impedeixen la prescripció d'antibiòtics en l'atenció primària, i s'han organitzat campanyes nacionals de sensibilització a Bèlgica, França i Espanya (Goossens, Guillemot, Ferech, *et al* 2006).

En conclusió, als EUA l'ús d'antibiòtics és més gran que en la majoria dels països europeus, amb una tendència a utilitzar nous antibiòtics, i a més, es necessiten estudis addicionals per explorar les causes d'aquestes diferències regionals en la prescripció d'antibiòtics i vincular aquesta variació en la pressió de selecció amb la variació de la resistència (Goossens, Ferech, Coenen, Stephens, and European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group 2007).

La comparació dels nivells de resistència combinada entre Europa i USA al 2009 és la que veiem en el següent gràfic:



GRÀFIC 4: comparació dels nivells de resistència combinada entre Europa i USA (2009).

Font: CDDEP

Segons el CDDEP: Els Estats Units es col·loca en els valors més alts de resistències, a l'extrem menys favorable de la distribució: per davant d'Europa oriental i meridional, però lluny dels països nòrdics d'alt rendiment.



IMATGE 7: Logotip CDDEP

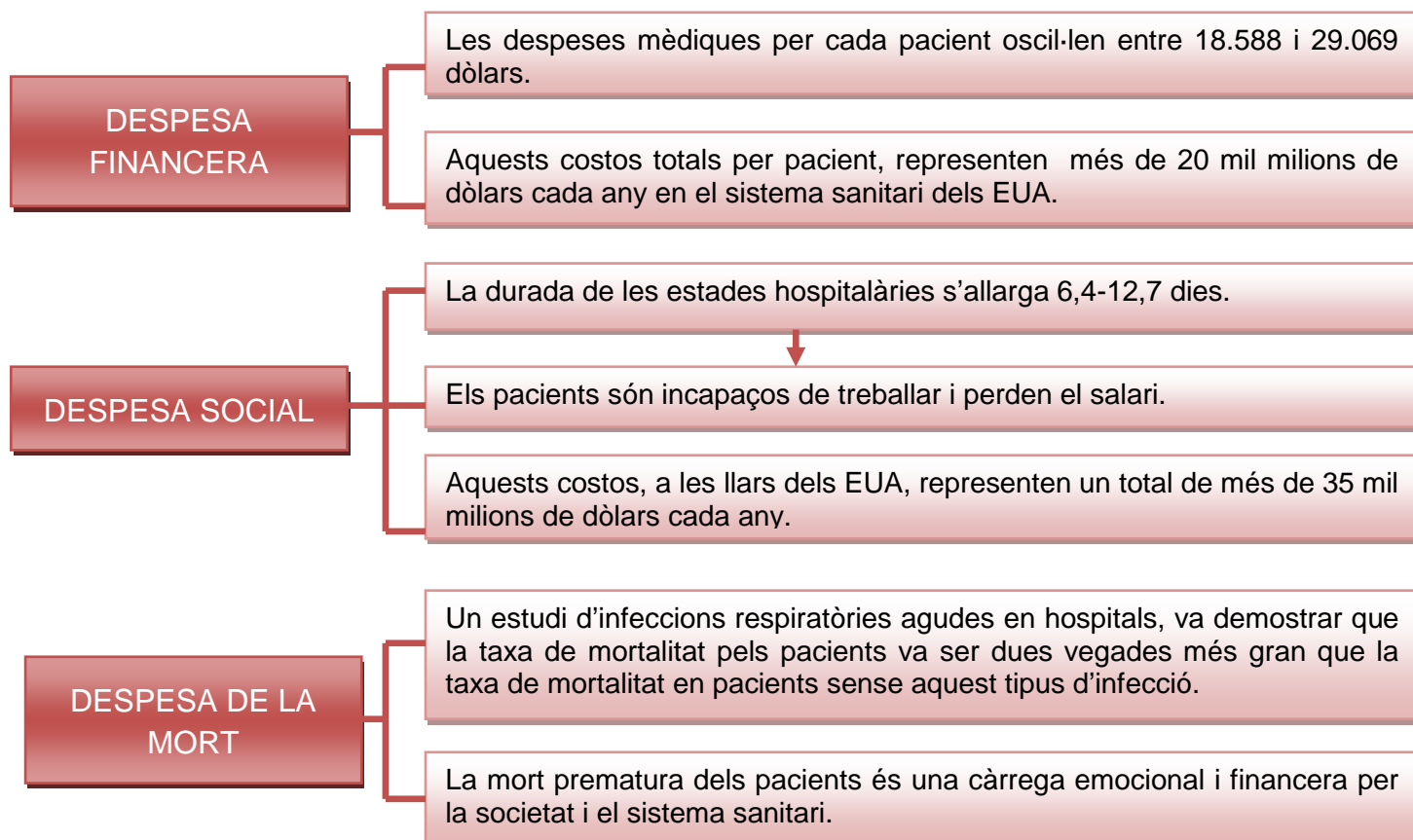
Segons APUA, les infeccions resistents a antibiòtics costen al sistema sanitari dels EUA més de 20 milions de dòlars cada any. L'any 2000, als EUA hi havia prop de 900.000 casos d'infeccions resistents a antibiòtics. Les llars dels EUA, van perdre

aproximadament 35 milions de dòlars l'any 2000 per aquest motiu, incloent la pèrdua de salaris, llargues estades hospitalàries i morts prematures. Els costos d'aquestes infeccions han seguit augmentant des de l'any 2000, pel fet que el nombre de casos s'ha duplicat en l'última dècada. La reducció d'infeccions resistents a antibiòtics només un 20% estalviaria de 3,2 a 5,2 milions de dòlars en costos sanitaris cada any i reduiria fins 11,3 milions de dòlars pels pacients que s'estan dies addicionals a l'hospital amb infeccions d'aquest tipus.



IMATGE 8: Logotip APUA

De les infeccions resistents a antibiòtics en podem treure tres despeses:

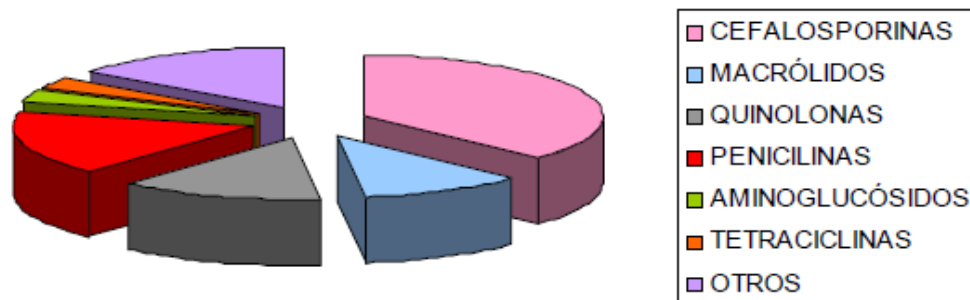


Les infeccions resistents a antibiòtics són evitables, però costarà a cada família dels EUA més de 35 milions de dòlars a cada una.

FIGURA 9: Despeses que causen les infeccions resistents a antibiòtics. Font: APUA

4.2.4) El món

Si parlem de la situació mundial anual del consum d'antibiòtics, podem dir que cada any es manufacturen més de 500 tones d'agents quimioterapèutics (Concepción Serrano 2007).



GRAFIC 5: Situació mundial anual del consum d'antibiòtics (Concepción Serrano 2007).

Encara que el tractament amb antibiòtics ha sigut capaç d'actuar eficaçment davant els agents etiològics de les grans epidèmies del passat, les malalties infeccioses segueixen a l'alça i constitueixen en molts casos un problema emergent (Calvo 2003).

Les veus d'alarma no només procedeixen de la comunitat científica de forma individual, sinó que organitzacions internacionals com la OMS fan afirmacions tan rotundes com:



Abril de 2005
Organización Mundial de la Salud
Ginebra

FIGURA 10: Logotip OMS

“La resistència als antimicrobians (RAM) és un dels problemes de salut pública més greus del món. Molts dels microbis (bacteris, virus, protozous) que causen malalties infeccioses han deixat de respondre als antimicrobians d'ús comú (antibacterians, com els antibiòtics, antivírics i antiprotozoaris). El problema és tan greu que, si no s'empren una acció concentrada a escala mundial, correm el risc de tornar a la era preantibiòtica, època en què morien molts més nens que ara per causa de malalties infeccioses i no era possible practicar intervencions quirúrgiques majors a causa del risc d'infecció”.

Recuadro 1 Tasas de prevalencia mundial de la resistencia a los antimicrobianos

Paludismo

- resistencia a la cloroquina en 81/92 países

Tuberculosis (TB)

- 0–17 % de multiresistencia farmacológica primaria

HIV/AIDS

- 0–25 % de resistencia primaria a por lo menos un antirretrovírico

Gonorrea

- 5–98 % de resistencia a la penicilina en *Neisseria gonorrhoeae*

Neumonía y meningitis bacteriana

- 0–70 % de resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae*

Diarrea: shigelosis

- 10–90 % de resistencia a la ampicilina, 5–95% de resistencia al cotrimoxazol

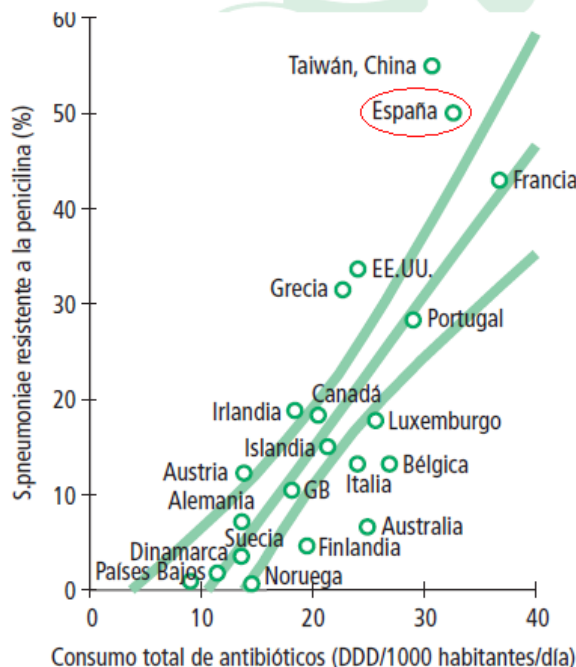
Infecciones hospitalarias

- 0–70 % de resistencia de *Staphylococcus aureus* a todas las penicilinas y las cefalosporinas

“Les malalties infeccioses més importants maten més d'onze milions de persones cada any, el REQUADRE 1 presenta algunes de les taxes de prevalença de la resistència als antimicrobians, que poden variar àmpliament entre països, dins de cada país i amb el temps.”

RECUADRE 1: Taxes de prevalença mundial de la resistència als antimicrobians

Fuente: Datos de la OMS procedentes de numerosos países (2000–3)



El major consum s'associa amb xifres més elevades de resistència (Figura 3).

Les estimacions indiquen que possiblement la meitat del consum total d'antibiòtics és innecessari.

FIGURA 11: Correlació entre el percentatge de pneumococs resistents a la penicil·lina (no sensibles) i l'ús ambulatori d'antibiòtics. (s'indiquen bandes amb intervals de confiança del 95%)

Fuente: Albrich WC, Monnet DL y Harbarth S, Emerg Infect Dis.; 2004; 10(3):514–7

La creixent amenaça de la resistència antimicrobiana va ser reconeguda pels EUA del president Obama, el primer ministre suec i el llavors president del Consell Europeu Reinfeldt, i la Comissió Europea del president Barroso en la cimera UE-EUA del 2009. La declaració de la cimera va demanar l'establiment "d'un grup de treball transatlàntic en matèria d'assumptes urgents de la resistència antimicrobiana centrat en l'ús terapèutic apropiat dels antimicrobians en la comunitat mèdica i veterinària, la prevenció de les cures sanitàries associada a les infeccions resistents als medicaments, i estratègies per millorar l'onada de nous antimicrobians, que podria ser més ben adreçada amb una intensificada cooperació entre nosaltres". El grup de Treball Transatlàntic sobre Resistència als Antimicrobians (TATFAR) es va constituir en base a aquesta declaració.

Per tal de començar a treballar immediatament, els membres de la TATFAR van estar restringits als empleats del govern dels EUA i funcionaris de la UE. Nou membres de cada banda de l'Atlàntic, van ser seleccionats en base a les àrees d'especialització identificades en la declaració de la cimera.

A l'any 2011, el TATFAR (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance) va publicar l'article: *"Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU"*.

En aquest informe, el TATFAR descriu un conjunt de recomanacions per enfortir la comunicació entre la UE i EUA i la cooperació en l'àrea de la resistència antimicrobiana que implicaria activitats de major participació de la UE i les agències dels EUA. Per tal de garantir que aquestes recomanacions es transformin en accions concretes, el TATFAR recomana l'extensió del seu mandat per dos anys addicionals després de l'aprovació de les recomanacions proposades pels líders de la UE i EUA.

Durant aquest temps, el TATFAR té la intenció de vigilar l'aplicació de les recomanacions a través d'audioconferències cada dos anys i, al final de la pròrroga de dos anys, celebrar una reunió cara a cara per revisar el progrés i considerar els possibles pròxims passos.

RECOMANACIONS DE TATFAR PER A UNA FUTURA COL·LABORACIÓ

I. Adequat ús terapèutic en medicina humana i veterinària	
Oportunitat per a la col·laboració	Recomanacions
Administració d'antimicrobians en la medicina humana	Desenvolupar una estructura comuna i els indicadors del procés per als programes d'administració d'antimicrobians a l'hospital
Vigilància de l'ús d'antimicrobians en les comunitats humanes i veterinàries	Convocar un conjunt de grups de treball de la UE / Estats Units per proposar normes per mesurar l'ús d'antimicrobians als hospitals Col·laborar en la recollida de dades sobre vendes i ús dels antimicrobians d'ús veterinari en animals productors d'aliments
Anàlisi de riscos sobre la resistència antimicrobiana transmesa pels aliments	Col·laborar en l'aplicació de les Directrius per a l'Anàlisi de Risc de resistència als antimicrobians transmeses pels aliments preparats pel Codex Alimentarius Millorar l'intercanvi d'informació sobre els enfocaments per promoure l'ús adequat de les comunitats veterinàries.
Campanyes per promoure l'ús apropiat en la medicina humana	Establir un grup de treball UE-EUA per avaluar l'evidència de l'efectivitat de les eines de comunicació en la promoció d'un canvi de comportament per augmentar l'ús apropiat i el desenvolupament de prioritats comunes
II. Prevenció de les infeccions resistents als medicaments	
Vigilància de la farmacoresistència	Consulta i col·laboració en un estudi de prevalença puntual de les infeccions nosocomials (infeccions hospitalàries) Desenvolupar un procés per a la comunicació transatlàntica de situacions crítiques que puguin significar les noves tendències de la resistència amb implicacions de salut pública mundial Encoratjar els esforços per harmonitzar, en la mesura del possible, els criteris d'interpretació epidemiològica per informar de la susceptibilitat dels aïllaments bacterians a través dels programes de vigilància als EUA i UE
les estratègies de prevenció	Convocar un taller que reuneixi experts en salut pública dels EUA i de la UE per desenvolupar eines de consens d'avaluació dels programes de control d'infeccions hospitalàries Desenvolupar una estratègia transatlàntica per facilitar el desenvolupament de vacunes per infeccions hospitalàries
III. Estratègies per millorar la conducció de nous medicaments antimicrobians	
Incentius per estimular el desenvolupament de nous fàrmacs antibacterians en la medicina humana	Els polítics haurien de considerar seriosament l'establiment d'importants incentius per estimular el desenvolupament de fàrmacs antibacterians
Recerca per donar suport al desenvolupament de nous antibacterians	Augmentar la comunicació entre les agències d'investigació dels EUA i la UE per identificar els reptes científics comuns que poden representar oportunitats de col·laboració Donar a conèixer les oportunitats de finançament de la UE, comunitats de recerca d'EUA
Enfocaments regulatoris de productes antibacterians	FDA i l'EMA pretenen discutir les maneres de facilitar l'ús del mateix programa de desenvolupament clínic per satisfer submissió reguladores a ambdues agències Establir reunions periòdiques entre la FDA i l'EMA per discutir problemes comuns en el desenvolupament i regulació de fàrmacs antibacterians Intercanvi d'informació sobre possibles enfocaments per al desenvolupament de medicaments per les malalties bacterianes, on es disposa de pocs fàrmacs

REQUADRE 2 : Recomanacions de TATFAR per a una futura col·laboració

CAMPANYES INFORMATIVES SOBRE L'ÚS D'ANTIBIÒTICS A NIVELL NACIONAL, EUROPEU I AMERICÀ

ESPAÑA

EUROPA

EUA



**COLD? FLU?
GET WELL
WITHOUT ANTIBIOTICS**

A European Health Initiative



Aquesta imatge correspon a una campanya feta per la PEW Charitable trust, una ONG independent dels EUA, i diu: Qui està acaparant tots els nostres antibiòtics? Més del 70% dels antibiòtics dels EUA, acaben en animals de granja que no estan malalts.

La imatge correspon a la [Campanya](#) del 2006 sobre l'ús responsable dels antibiòtics que ens diu: Usándolos bien hoy, mañana nos protegerán. Els objectius són la població en general i els pares i mares de família responsables de la salut dels nens ([Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad](#))

Aquesta imatge correspon a una campanya europea que recorda que els antibiòtics no funcionen en el cas d'un refredat o la grip.

La pràctica de donar antibiòtics als animals quan no estan malalts, no només no es positiva, sinó que pot portar conseqüències negatives ([Huffington post](#) 2011). De la mateixa manera, Richards Roberts, premi Nobel de medicina, va demanar als grangers que evitessin l'ús d'antibiòtics en animals sans ja que aquesta utilització genera que les bacteries que superen les barreres farmacològiques siguin més resistents i difícils de tractar en l'animal i posteriorment en l'home.

FIGURA 12: Campanyes sobre l'ús d'antibiòtics a Espanya, Europa i Amèrica.

5) ADMINISTRACIÓ D'ANTIBIÒTICS I LA SEVA POSSIBLE INCIDÈNCIA EN EL DESENVOLUPAMENT DE RESISTÈNCIES

S'ha de tenir en compte que la resistència bacteriana és un fenomen previ al descobriment i ús mèdic dels antibiòtics, per efecte de la seva presència en l'evolució natural, en la selecció de les espècies, com ho demostren soques bacterianes resistents de més de 2000 anys d'antiguitat, localitzades en gels àrtics (Hart 1998). El que és nou és l'enorme, i artificial, pressió evolutiva que genera l'utilització d'antibiòtics per l'home (Gérvas 1999).

Dos factors importants afecten a la emergència i la disseminació de resistències a antibiòtics: els gens transferibles de resistència i la pressió selectiva per l'utilització d'antibiòtics (Levy 1994). La modificació de l'equilibri natural es causa tant per l'ús mèdic dels antibiòtics com per la utilització en ramaderia i agricultura, també per l'utilització de desinfectants en la neteja i modificacions del medi ambient (Gérvas 1999)

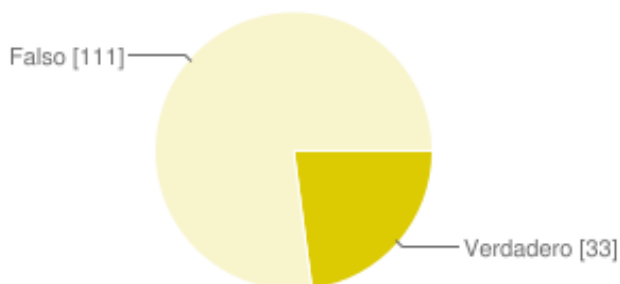
A més dels hospitals, amb una concentració de pacients propensos a les infeccions i a l'ús corresponents d'antibiòtics, la producció animal constitueix un segon reservori d'ús intensiu d'antibiòtics i de resistència transferible als mateixos. La producció intensiva de bestiar manté un gran nombre d'animals en espais comparativament petits i els brots d'infeccions poden propagar-se amb facilitat. Per raons tècniques es practica medicació en sèrie de tots els animals d'un ramat, a més els animals són sotmesos a l'estrès del transport des de les granges de cria a les d'engreix. La conseqüència és una profilaxis amb antibiòtics a gran escala (Witte 1999)

En general, a Europa i la UE, aproximadament el 50% de l'ús d'antibiòtics es produeix en humans i el 50% per la producció d'aliments d'origen animal (Austin, Kristinsson i Anderson 1999).

5.1) En medecina humana

Els patrons de prescripció, dispensació i utilització en medecina humana, són les principals causes del consum elevat d'antibiòtics. Encara que els antibiòtics poden ser molt útils per el tractament de les infeccions, no sempre s'administren o s'utilitzen de forma adequada. És molt freqüent la seva utilització en el cas d'infeccions víriques o bé en indicacions adequades però prescrits a dosis o duracions del tractament incorrectes. Diversos estudis han demostrat que la prescripció d'antibiòtics inadequada és en general elevada i es situa al voltant del 60% del total de les prescripcions (Calvo 2003).

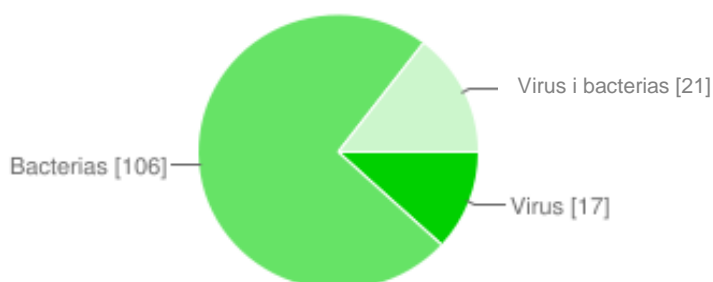
LAS BACTERIAS SON GÉRMENES QUE CAUSAN RESFRIADOS Y LA GRIPE.



	Nº	%
Falso	111	77%
Verdadero	33	23%

L'enquesta que hem realitzat (veure ANNEX 1) mostra que una porció important de la població (23%) desconeix les patologies bacterianes i un 26% l'utilitat real dels antibiòtics, per tant, pretendre que persones sense coneixements mèdics puguin qüestionar les indicacions donades per els professionals sanitaris està molt lluny de la realitat i encara que és important educar als pacients, realment hi ha molta feina a fer. La formació continuada i la conscienciació col·lectiva en el sector mèdic és l'eina més important per evitar la prescripció inadequada d'antibiòtics.

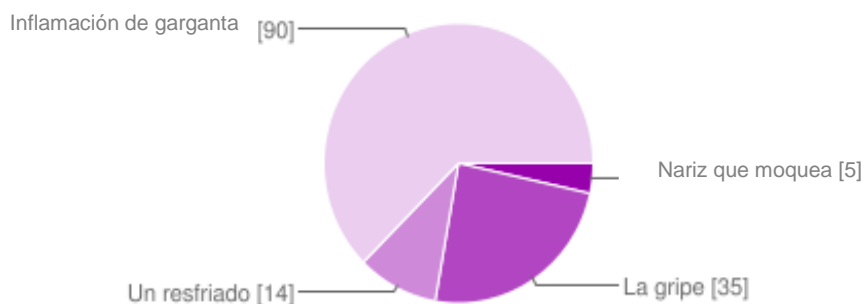
LOS ANTIBIÓTICOS COMBATEN INFECCIONES CAUSADAS POR:



	Nº	%
Bacterias	106	74%
Virus	17	12%
Virus y bacterias	21	14%

També s'ha de tenir en compte que algunes infeccions es tracten amb antibiòtics, encara que siguin generalment inútils. Exemples són la faringitis, els refredats i les gripes, les amigdalitis, les otitis, les sinusitis, les bronquitis agudes, les cistitis i les gastroenteritis. Són infeccions víriques o bacterianes banals i autolimitades, en les que l'antibiòtic té escassa utilitat en un nombre reduït de casos (Gérvias 1999).

¿CUÁL DE ESTAS ENFERMEDADES PUEDEN SER TRATADAS CON ANTIBIÓTICOS?



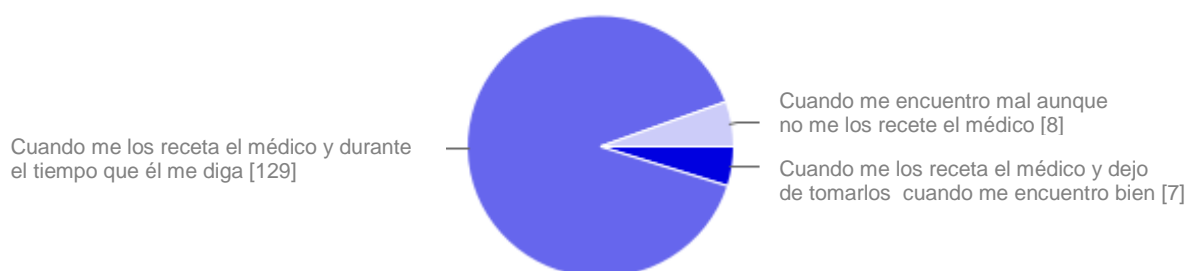
	Nº	%
Inflamación de garganta	90	63%
Un resfriado	14	10%
Nariz que moquea	5	3%
La gripe	35	24%

Com és d'esperar la major part de la població té conceptes erronis sobre quines patologies necessiten una antibioteràpia, un 24% dels enquestats creu que una grip, que és ben sabut per tots els metges que es tracta d'una patologia vírica, es pot curar amb antibiòtics, res més lluny de la realitat, i un 63% creu que per una simple inflamació de la gola també poden ser útils. Això només reforça l'importància d'evitar a tota costa l'automedicació i la necessitat de que els metges donin les explicacions pertinents quan no recepten cap antibiòtic a un malalt, per evitar la percepció que té molta gent de que "un metge que recepta moltes coses és un bon metge".

Altres factors importants a considerar són la dispensació d'antibiòtics sense recepta i l'automedicació. Un estudi transversal recent portat a terme en 6 farmàcies de Catalunya, indiquen que un 29% dels antibiòtics dispensats ho són com a conseqüència de l'automedicació i un 12,5% sense recepta. Per un altre costat, s'ha posat de manifest que un 61% dels pacients no acaba el tractament complet prescrit, generalment perquè al experimentar una milloria simptomàtica, decideix interrompre'l (Calvo 2003).

Aquestes dades encara que són antigues (del 2003) són verdaderament preocupants. En l'enquesta que hem realitzat nosaltres (veure ANNEX 1) hem intentat obtenir dades més actuals sobre aquesta qüestió, tot i que no podem considerar que són prou representatives ni objectives (ja que es tractava d'una enquesta d'opinió a una mostra petita de població) mostren uns resultats més esperançadors ja que un 89% dels enquestats, encara que alguns possiblement no compleixin sempre el que diuen, almenys saben que el correcte és prendre els antibiòtics amb recepta mèdica seguint les indicacions del metge, només un 6% practiquen l'automedicació i un 5% interromp el tractament quan experimenten una milloria simptomàtica.

¿CUANDO Y COMO TOMA LOS ANTIBIÓTICOS?



	Nº	%
Cuando me los receta el médico y durante el tiempo que él me diga	129	89%
Cuando me encuentro mal aunque no me los recete el médico	8	6%
Cuando me los receta el médico y dejo de tomarlos cuando me encuentro bien	7	5%

5.1.1) Les conseqüències de l'abús: exemples de resistències bacterianes als antibiòtics administrats en medicina humana

Els exemples que hem trobat a la bibliografia són molt nombrosos, la major part són en infeccions respiratòries i infeccions urinàries, però també moltes altres.

Per exemple, el pacient amb infecció respiratòria, habitualment per causa vírica, que pren antibiòtics i es veu curat a continuació, atribueix la curació a l'antibiòtic, no al curs natural de la malaltia i a l'activitat de les defenses del seu propi organisme (Gérvas 1999). El cos humà acull bilions d'organismes, de manera que només el 10% de les cèl·lules són "nostres", doncs convivim amb bacteris, fongs, protozous i altres sers sense major problema. L'utilització d'antibiòtics modifica aquest delicat equilibri al destruir les soques bacterianes sensibles, la qual cosa dóna avantatge a les soques resistents, que creixen sense tenir que competir, de forma que s'anul·la el fre natural a la seva proliferació (Baquero, *et al.* 1995).

El tractament previ amb antibiòtics, duplica (com a mínim i fins i tot multiplica per cinc) la presència de soques de *Streptococcus pneumoniae* resistents en la nasofaringe. Entre les persones que no han rebut tractament antibiòtic recent es troben pneumococs resistents en la nasofaringe en un 9-21% de casos; la freqüència augmenta del 39% al 67%, entre els tractats amb antibiòtics prèviament. Com a conseqüència el risc de malalties generals per pneumococs resistents en aquests pacients es multiplica per deu (Conly 1998 i Wang *et al.* 1998)

Però sense dubte el més representatiu i important és el cas de la tuberculosi, citant a Juan Gérvas (1999):

"De fet hi ha bacteries resistents a tots els antibiòtics, com *Mycobacterium tuberculosis*, la presència del qual hauria de generar una corrent d'humilitat – d'ús racional d'antibiòtics – i no la contrària, d'utilització contínua de nous i més poderosos antibiòtics."

Segons la [OMS](#), la tuberculosi multirresistent és una forma específica de tuberculosi farmacoresistent causada per un bacil que és resistent com a mínim a l'isoniazida i la rifampicina, els dos antibiòtics més poderosos que existeixen contra la malaltia. La farmacoresistència sorgeix principalment en zones on els programes de lluita antituberculosa són deficients.

La tuberculosi és actualment la segona d'entre totes les malalties infeccioses que més contribueix a la mortalitat en adults: per aquesta causa moren cada any al voltant de 1,7 milions de persones en el món. La OMS calcula que una tercera part de la població mundial està infectada per *Mycobacterium tuberculosis*. El Projecte Mundial de Vigilància de la Farmacorresistència de la OMS i la Unió Internacional contra la Tuberculosi i malalties Respiratòries ha detectat tuberculosi multirresistent (prevalença > 4% dels nous casos de tuberculosi) a Europa Oriental, Amèrica llatina, Àfrica i Àsia.

Tenint en compte el creixent nivell de globalització i la intensificació de les migracions transnacionals i el turisme en tot el món, cap país està fora de perill de patir un brot de tuberculosi multirresistent.

Les conseqüències són molt greus, en zones on no hi ha tuberculosi multirresistent o n'hi ha poca, les taxes de curació són fins un 95%, un percentatge suficientment alt per reduir espectacularment la càrrega de tuberculosi i al mateix temps impedir que apareixi la farmacorresistent. Però el tractament eficaç de la tuberculosi farmacorresistent encara està en fase experimental. Mentre que la farmacosensible es pot curar en un termini de 6 mesos, les formes farmacorresistents (com les multirresistents) exigeixen l'administració de tot un arsenal de fàrmacs (que tenen més efectes secundaris) durant un temps de fins a 2 anys.

Els mitjans de comunicació també parlen de la tuberculosi, reflex de que apareixen noves soques cada vegada més perilloses:

Titular de la [BBC](#) Mundo Ciencia: *"Nueva cepa "incurable" de tuberculosis: Una cepa "virtualmente incurable" de tuberculosis ha surgido en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud, OMS"* (Miércoles, 6 de septiembre de 2006). L'article afirma que l'anomenada TB XDR ha sigut identificada en totes les regions del món.

Tuberculosis Multidrogorresistent TB MDR	Tuberculosis extremadament drogorresistent TB XDR
Inclou les soques de la malaltia que són resistent al menys a 2 dels principals tractaments de primera línia.	La XDR es defineix com una soca que no només és resistent als medicaments de primera línia, sinó també a 3 o més dels 6 tractaments de segona línia. Això la fa virtualment incurable a la malaltia.
<p><i>TAULA 2: Declaracions del Dr. José Caminero de la Unió Internacional contra la tuberculosi</i></p>	

5.1.2) De l'individu al grup

Un aspecte interessant que s'ha de tenir en compte es que en els hospitals s'estableix un nínxol ecològic específic que sens dubte pot ser l'origen de la dispersió de la resistència bacteriana a determinats antibiòtics. En aquest ambient concret es poden manifestar mini-epidèmies causades per l'acció sobre les persones ingressades de bactèries resistents a antibiòtics. L'agent etiològic d'aquestes infeccions pot tenir el seu origen en una soca resistent que es transmeti de pacient a pacient a través del medi ambient o inclús per l'alimentació. Així mateix no hem d'oblidar la reinfecció que es pot produir a través de la microbiota del propi pacient (Calvo 2003).

Algunes investigacions han posat de manifest que la presència de *Staphylococcus aureus* meticil·lina resistent està més estesa entre la població del que podria ser esperable. Aquest fet va evidenciar que si una població general, pot ser portadora de soques resistents com la citada o de soques multiresistents, s'hauria d'establir un pla de prevenció i control per evitar que aquests individus entressin en contacte amb el medi hospitalari o en el seu cas es prenguessin mesures necessàries per evitar la possible difusió d'aquestes soques resistents entre la població hospitalitzada, que evidentment és d'alt risc (Calvo 2003).

S'ha de fer èmfasi en la possibilitat, ja indicada, de la dispersió de soques resistents en l'ambient hospitalari a través de l'alimentació. Si els microorganismes resistents s'ingereixen a través dels aliments, és possible que nous patògens resistents, es detectin amb certa rapidesa, en el propi individu i fàcilment passin al medi hospitalari, com a conseqüència de la transferència de gens de resistència entre les bactèries que passen a través del colon i les que formen part de la microbiota de l'individu. Aquesta transferència pot donar-se de forma horitzontal o també entre l'individu i el medi ambient, passant així a altres individus (Calvo 2003).

Analitzant tot el comentat anteriorment, no és d'estranyar que zones urbanes properes als hospitals tinguin més risc que altres zones a tenir una prevalença més elevada de bacteris resistents, la qual cosa és especialment greu ja que inclou els patògens, així, el Grup de recerca en Microbiologia Aplicada i Medi Ambiental de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona va fer un estudi titulat "*Estudi comparatiu de la microbiota present en zones properes i allunades d'àrees hospitalàries a Barcelona*" que va arribar a la conclusió que la distribució de soques en el medi ambient i la seva capacitat de ser resistents a antibiòtics, es veu lleugerament afavorida per la proximitat a una àrea sanitària, encara que en zones amb gran afluència

de visitants, com la Plaça Catalunya, la concentració de microorganismes, és elevada i la seva capacitat d'adquirir resistències en alguns casos és ben notòria (ANNEX 6).

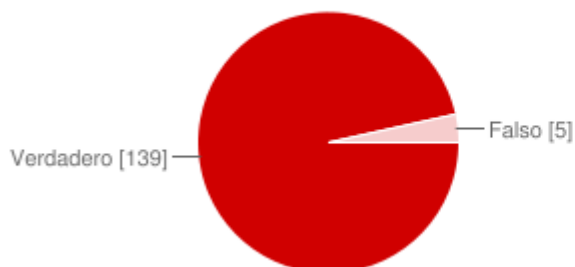
5.1.3) Recomanacions per la prevenció en medecina humana

Existeixen a l'abast de qualsevol múltiples guies i manuals que proporcionen recomanacions per l'ús prudent d'antibiòtics, tant dirigides a la població general, com més específiques per als professionals sanitaris, metges, farmacèutics i veterinaris.

També hi ha campanyes a tot el món de sensibilització sobre l'ús correcte dels antibiòtics que intenten transmetre aquestes recomanacions (veure pàg. 36 i ANNEX 8). Per aquest motiu la quantitat d'informació al respecte és molt extensa, i intentarem fer un resum dels principals punts i més importants.

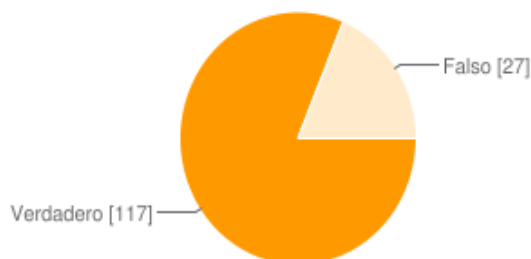
L'enquesta que hem realitzat (veure ANNEX 1) mostra resultats esperançadors pel que fa a l'educació de la ciutadania general, i mostra que l'esforç que han fet les diferents administracions amb les campanyes informatives va obtenint els seus fruits:

LAS BACTERIAS QUE CAUSAN LAS INFECCIONES PUEDEN VOLVERSE RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS.



	Nº	%
falso	5	3%
verdadero	139	97%

LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS HA SIDO NOMBRADO UNO DE LOS PROBLEMAS MÁS URGENTES DEL MUNDO DE LA SALUD PÚBLICA.

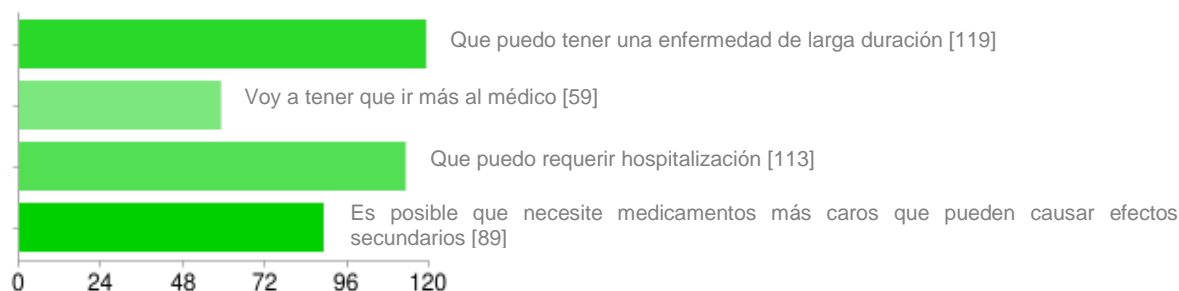


	Nº	%
Falso	111	77%
Verdadero	33	23%

La major part dels enquestats saben que el problema de les resistències existeix, cosa verdaderament important, ja que si no hi ha una percepció general de risc individual, mai podran prendre com a necessàries les mesures que prenguin els governs

al respecte, considerant-les com un acte prohibicionista sense motiu. També és important per la pressió social, molts cops decisiva a l'hora de mobilitzar a legisladors que no tenen perquè saber res de microbiologia.

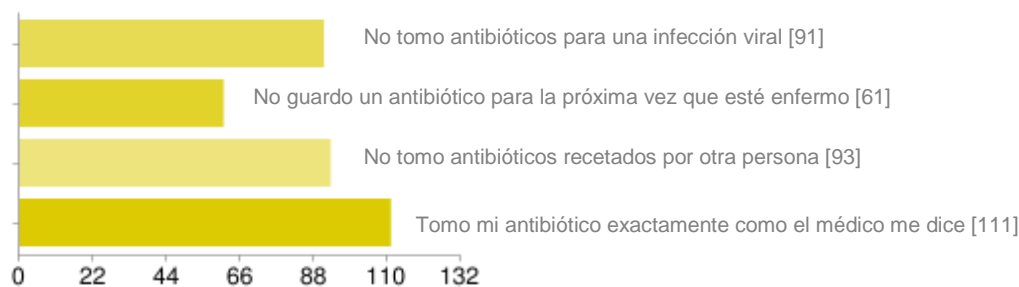
¿QUÉ PUEDE PASAR SI TENGO UNA INFECCIÓN RESISTENTE A LOS ANTIBIÓTICOS? (PISTA: PUEDE MARCAR MÁS DE UNA OPCIÓN)



	Nº	%
Que puedo tener una enfermedad de larga duración	119	82%
Voy a tener que ir más al médico	59	40%
Que puedo requerir hospitalización	113	78%
Es posible que necesite medicamentos más caros que pueden causar efectos secundarios	89	61%

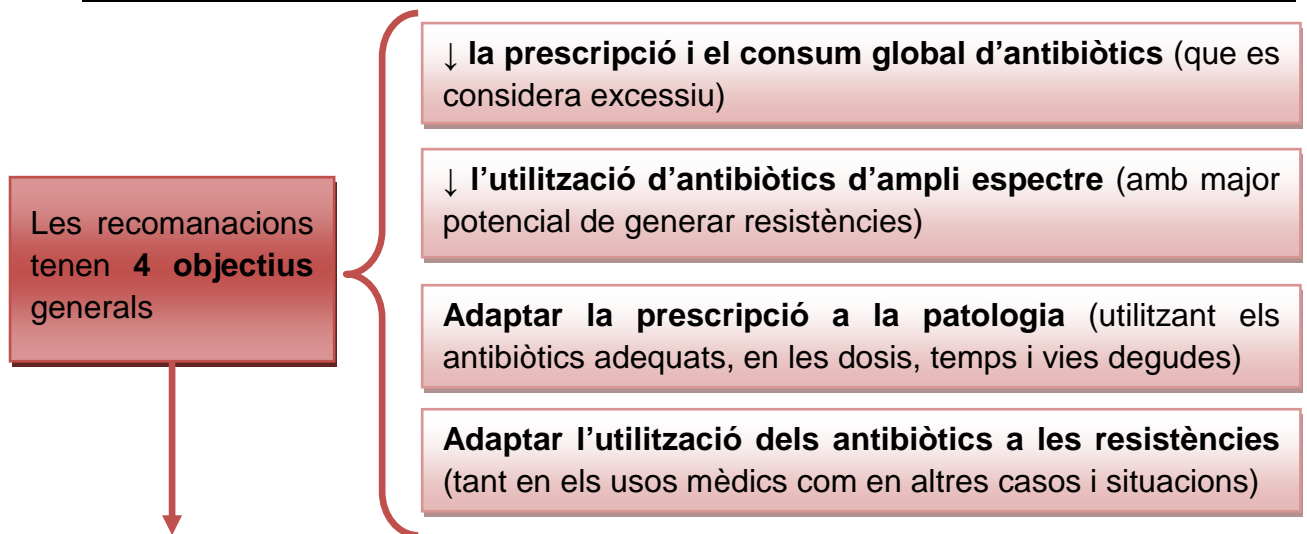
A l'enquesta també es pot observar la percepció col·lectiva de que les resistències als antibiòtics poden portar conseqüències greus a la salut humana i la majoria dels enquestats tenen una idea de com poden contribuir a disminuir el problema.

PUEDO PREVENIR INFECCIONES RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS CUANDO YO: (PISTA: PUEDE MARCAR MÁS DE UNA OPCIÓN)



Los usuarios pueden seleccionar más de una casilla de verificación, por lo que los porcentajes pueden superar el 100%.

	Nº	%
No tomo antibióticos para una infección viral	91	63%
No guardo un antibiótico para la próxima vez que esté enfermo	61	42%
No tomo antibióticos recetados por otra persona	93	64%
Tomo mi antibiótico exactamente como el médico me dice	111	77%



Les mesures recomanades poden agrupar-se en 9 apartats, d'eficàcia i dificultat d'implantació variable:

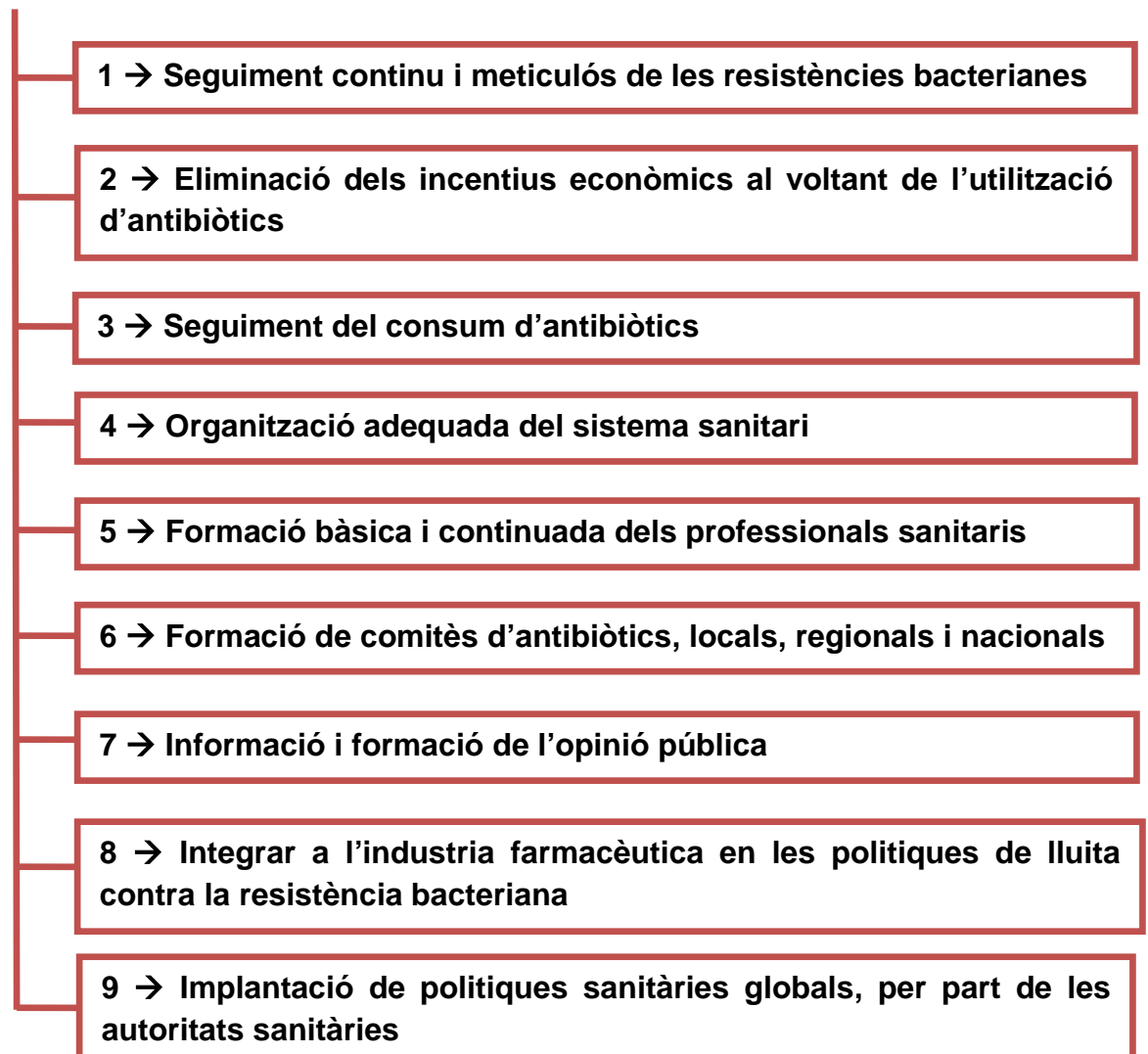


FIGURA 13: *Objectius i recomanacions per la prevenció de les resistències a antibiòtics (resum fet a partir de Gervas 1999)*

5.2) En l'àmbit veterinari

L'ús terapèutic dels antibiòtics es refereix al seu ús pel tractament dels animals clínicament malalts. Tot i la importància d'una bona gestió i d'una medicina preventiva no han de ser subestimades, hi ha moltes condicions d'una malaltia en animals que només pot ser abordada per la teràpia antimicrobiana. L'ús terapèutic dels antibiòtics en els animals és probablement una mica més complicat que en la medicina humana, tenint en compte les variacions entre les espècies i les raons per les quals aquests animals estan sent tractats.

Ús no terapèutic: la demanda continua mundial de proteïna animal ha donat lloc a sistemes de producció intensives cada vegada més eficients on els animals són criats per maximitzar la quantitat de producte utilitzable al menor cost possible. Les altes densitats i el ràpid creixement dels animals, juntament amb la reducció de l'espai agrícola disponible, a vegades pot facilitar la transmissió d'agents infecciosos i la susceptibilitat dels animals a les malalties infeccioses. Durant molt de temps s'ha establert que els antibiòtics poden ajudar a millorar la producció i prevenir les malalties, per això, els productors d'aliments animals utilitzen antibiòtics per a fins no terapèutics. Aquests usos es refereixen generalment com a aplicacions no terapèutiques dels que hi ha dues categories principals: com a promotors de creixement i com a profilàctics.

5.2.1) Producció animal

- Com promotors de creixement :



L'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement va ser descobert en la dècada de 1940, quan es va observar que els pollets milloraven el creixement quan s'alimentaven de closques amb colònies bacterianes d'*Streptomyces aureofaciens* de les que s'havien extret antibiòtics. Com que la quantitat d'antibiòtic que ho causava era petita, l'efecte va ser considerat com a nutricional per part dels productors i les autoritats de la indústria dels aliments (Levy 2002).

IMATGE 14: Caricatura d'un garrí que s'està engreixant gràcies a l'administració d'antibiòtics.

Durant varies dècades els antibiòtics ven ser utilitzats com a promotors del creixement especialment en aus i porcs. Hi ha estudis que demostren que l'utilització d'aquests promotors de creixement pot determinar un increment de l'ordre d'un 4% al 5% del pes corporal per els animals tractats comparats amb els animals control. (Calvo 2003).

En els següents anys, altres països també van permetre l'ús d'antibiòtics en els pinsos. En la dècada dels 60 la seva utilització comercial estava àmpliament estesa a Europa. En aquells temps s'utilitzaven substàncies que a majors dosis tenien activitats terapèutiques (penicil·lines, estreptomicina, tetraciclins...). Aviat van sorgir crítiques a aquesta pràctica, al·legant possibles riscos per la salut humana.

Posteriorment, però, quan l'aparició de les resistències als antibiòtics va ser reconeguda com un risc, la utilització de promotors del creixement es va convertir en el focus de nombroses intervencions reguladores, i la seva prohibició es va promulgar sovint en determinades classes d'antibiòtics (Cepero 2006).

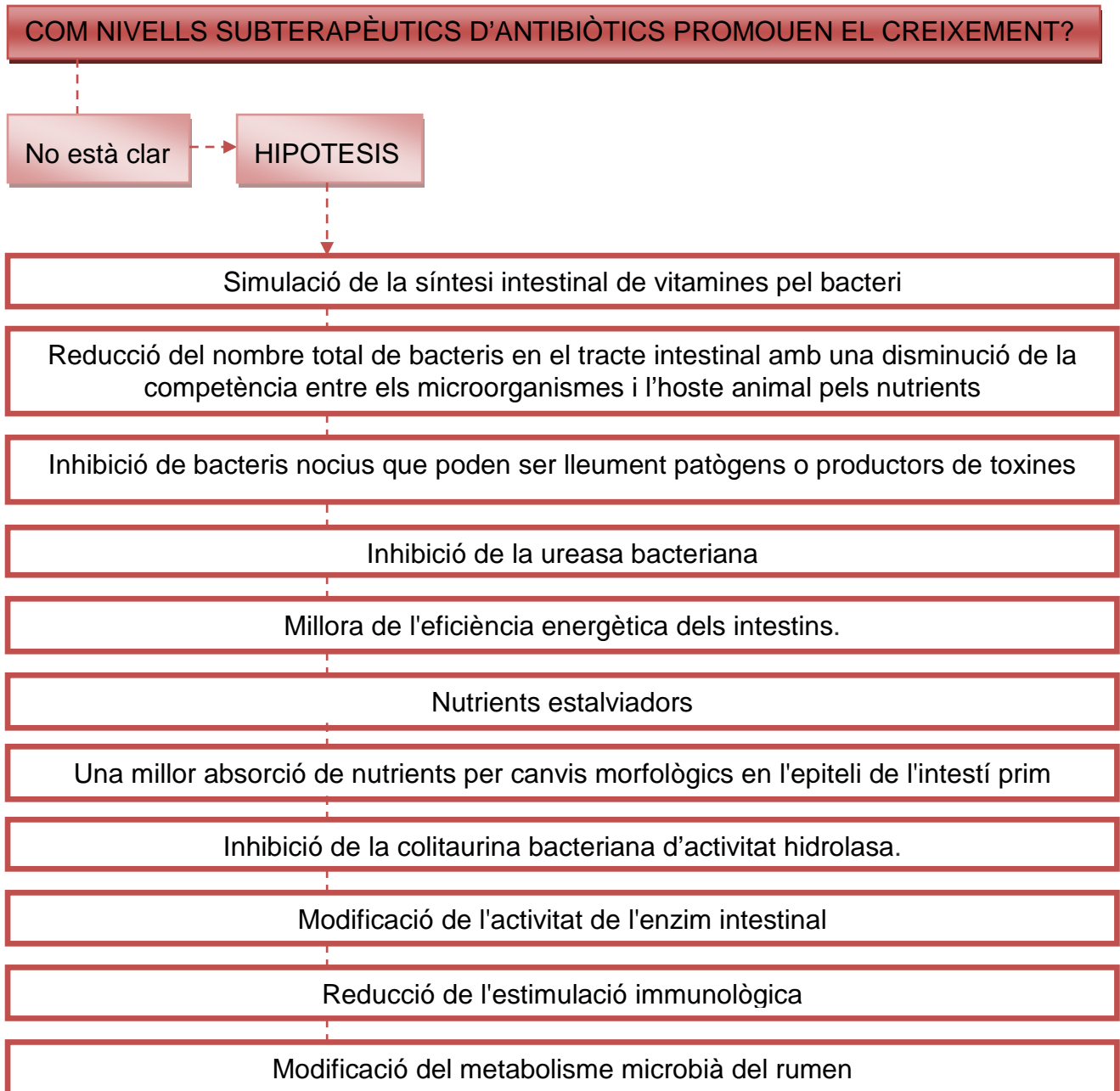
Les bases biològiques dels efectes dels antibiòtics com promotors del creixement i els processos metabòlics dels animals que puguin ser capaços de modificar i que han justificat la seva utilització fins fa uns anys, es coneixen des de fa temps i podríem resumir-los en (Calvo 2003):

- 1) Excreció de nitrogen
- 2) Increment en la eficiència de les reaccions de fosforilació en les cèl·lules i per tant de la síntesi proteica.
- 3) Modificacions en la microbiota intestinal, en general, disminució de patògens.
- 4) Reduccions en el trànsit de la digestió
- 5) Augment de l'absorció de determinats nutrients, per exemple, les vitamines.
- 6) Reducció en la producció d'amoniac, amines tòxiques i determinades toxines.

En el cas dels rumugants, a més a més dels efectes citats, es manifesten els següents:

- 1) Augment de la producció d'àcid propiònic.
- 2) Disminució de la producció de metà.
- 3) Disminució de la producció d'àcid làctic.
- 4) Disminució de la degradació proteica.
- 5) Disminució de la desaminació d'aminoàcids.

En el seu conjunt, tots aquests canvis determinen una major eficiència del metabolisme energètic i nitrogenat en el rumen i/o en tot l'animal (Calvo 2003).



IMATGE 9: Hipòtesis dels diferents mecanismes d'acció pels quals els antibiòtics milloren el creixement en nivells subterapèutics en els animals (*Giguere, Prescott, Baggot, Walker, Dowling 2006*).

Nombrosos autors defensen que l'utilització dels APC causen un perill real de transferència de resistències bacterianes: La microbiota intestinal degut a la seva alta concentració, facilita la transferència de resistències entre bacteries. En el cas d'animals, els gens de resistència poden ser disseminats fàcilment en el ramat per contacte fecal. La resistència dels microorganismes pot arribar a l'home directament, a través de tractaments i indirectament per el consum de carn i els seus subproductes. (Stobberingh i van den Bogaard, 2000). Les bacteries de la microbiota endògena dels animals de consum pot colonitzar i transferir gens de resistència a la microbiota endògena humana, incrementant amb una càrrega addicional el reservori de resistència ja present en l'home. (Witte 2000).

Els partidaris de prohibir els APC al·leguen que els antibiòtics s'utilitzen de forma "abusiva" en animals de producció: l'any 2000, abans de la seva prohibició, l'ús d'antibiòtics en animals (incloent mascotes i èquids) s'estima que suposava entre un 35 i un 40% del total, encara que alguns autors destaquen que en termes de pes viu el consum humà era més de tres vegades superior (Mellor, 2000; Ungemach 2000). Actualment, sens dubte, les ventes han anat disminuint en tota la UE. En qualsevol cas, aquest resulta un segment molt atractiu si es pretén reduir l'utilització d'antibiòtics en general (Cepero 2006). Els defensors de la seva prohibició també utilitzen altres arguments (RECUADRE 3), consideren que són innecessaris i que contribueixen a generar costosos excedents de productes animals i denuncien que es posterga la salut humana en favor d'interessos econòmics (Cepero 2006).

Camp d'acció	Efectes positius	Efectes negatius
Pinso	Ningun	Emmascaren la mala qualitat del pinso. Dificulten millores en la formulació i desenvolupament d'alternatives.
Maneig	Milloren la producció i la productivitat	Estimulen una major intensificació.
Sistema de producció	Redueixen la necessitat de mà d'obra al permetre sistemes més intensius.	Limiten el desenvolupament de sistemes alternatius.
Salut animal	Algunes malalties entèriques poden controlar-se fins a cert punt.	Limiten possibilitats terapèutiques per desenvolupament de resistències. Emmascaren malalties subclíniques. Menys incentius per millorar l' higiene.
Benestar animal	Alleugen símptomes de malaltia.	Oculen estrès per mal maneig. Permeten majors densitats de cria.
Impacte ambiental	Millor utilització del pinso. Menys fems.	Augmenten el pool ambiental de gens RA. Residus d'antibiòtics.
Salut humana	Ningun.	Transferència de resistències a humans. Acurten la vida d'antibiòtics mèdics. Riscos laborals per aerosols i pols contaminats amb antibiòtics

REQUADRE 3: *Efectes positius i negatius dels APC en diferents camps relacionats amb la producció animal. (Edqvist y Pedersen, 2001)*

Des del punt de vista de la producció, no hi ha dubte dels beneficis dels APC: augmenten la productivitat, eviten pèrdues en el valor nutritiu del pinso i contribueixen a la prevenció d'infeccions subclíniques i a reduir la mortalitat (Cepero 2006). Tot això té importants repercussions econòmiques, la retirada total dels APC a Europa ha suposat un augment de milions d'euros en els costos de producció.

El REQUADRE 2 resumeix la complexitat de totes les accions dels APC. Els seus teòrics substituïts han de ser capaços d'exercir les mateixes accions, i a un cost econòmic comparable. Com es veurà més endavant, en l'actualitat això és molt difícil, gairebé impossible (Cepero 2006).

Efectes	Fisiològics	Nutricionals	Metabòlics
↑	Absorció de nutrients. Consum de pinso.	Retenció d'energia i nitrogen. Absorció glucosa, àcids greixosos, calci vitamines, microelements. Nutrients en plasma.	Síntesis hepàtica de proteïnes. Fosfatasa alcalina a l'intestí.
↓	Temps trànsit intestinal. Pes, longitud i diàmetre de la paret intestinal. Multiplicació cèl·lules de la mucosa. Humitat femtes.	Pèrdua d'energia a l'intestí. Síntesis de vitamines.	Producció d'amoniac i amines tòxiques. Fenols aromàtics. Productes degradació biliar. Oxidació àcids greixosos. Excreció greix en femtes. Ureasa microbiana intestinal.

REQUADRE 4 : Efectes dels APC en nutrició animal (Anderson i col, 1999)

Tenint en compte les accions beneficioses dels APC, la seva retirada del mercat causa un empitjorament de les produccions i de l'índex de conversió, i un augment de les patologies digestives i de la taxa de mortalitat; i per tant, un augment del cost de producció.

Les experiències a Europa amb la retirada dels APC, han resultat en una emergència de problemes d'higiene i maneig que eren compensats pels APC. Amb la qual cosa han augmentat els trastorns digestius i el consum d'antibiòtics terapèutics. Segon dades del Animal Health Institut de EE.UU (2002), entre 1999 i 2001 aquest, va augmentar un 10-15% a Holanda i Alemanya, i un 51% a França. En el Regne Unit es van substituir 4 Tm de producte actiu de APC per 54 Tm de terapèutics, en particular de macròlids (+135%). Aquestes xifres són globals per totes les espècies animals, i totes les fonts concorden que aquests augments es deuen principalment a un major recurs de les medicacions en el bestiar porcí.

Sense APC, per arribar a una producció òptima, segueix sent necessari disminuir les agressions als animals del seu entorn (a través de la millora de la higiene i el maneig) i /o intentar optimitzar la capacitat de defensa de l'animal. Una de les possibles

vies és la nutrició, i per això en els últims anys s'estan investigant una gran quantitat de substàncies susceptibles de ser utilitzades com additius alternatius (Cepero 2006).

GRUP	ADDITIVS	MECANISME D'ACCIÓ
Immunoglobulines	Anticossos obtinguts del sèrum o del rovell de l'ou	Aporten immunitat passiva
Immunoestimuladors	Preparats de la paret cel·lular de bacteries, fongs, llevats, animals i sintètics	Activen el sistema immunitari
Nutrients immunomoduladors	Alguns àcids greixosos: ALC, ω -3. Algunes vitamines i carotenoides. Alguns microelements.	Estimulen la resposta immunitària
Prebiòtics	Fructooligosacàrids	Estimulen el creixement de la microbiota intestinal favorable per l'animal
	Derivats de la manosa	Bloquegen l'adhesió de les bacteries patògenes a la paret intestinal
Flora intestinal favorable	Probiòtics Exclusió competitiva	Implantar flora favorable Prevenció colonització
Afavoridors d'un ambient intestinal adequat	Enzims Acidificants Extractes de plantes i olis essencials Antioxidants Fungistàtics Ionòfors Algunes argiles	Hidròlisis possibles substrats Reducció pH digestiu Acció antimicrobiana
Productes biotecnològics	Vacunes en matèries primeres Proteïna anti-salmonel·la	

REQUADRE 5: Tipus d'additius en pinso estimuladors de la capacitat de defensa dels animals davant a microorganismes patògens. (Adaptat per Cepero 2006 de Santomà 1999)

Tipus additiu (V=Variable)	Econòmics	Permeten òptim creixement	Redueixen pèrdues de nutrients	Eviten ruptura d'enzims digestius	Milloren absorció de nutrients	Prevenen danys invasió bacteries
APC	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Acidificants	V	V				V
Enzims	V	V			V	V
MOS i FOS	V	V				V
Prebiòtics	V					
Probiòtics	V					V
Ext. Herbes i ac. Essencials		V				
Minerals	V				V	
Vitamines	V	V	V		SI	V
Bacteriòfags	?	V	SI	SI	V	V
Immunomoduladors	V	V			V	V
Vacunes	V	V	SI	V	V	V

REQUADRE 6: Comparació de l'activitat dels antibiòtics promotores del creixement (APC) amb les de les seves alternatives actuals. (Taylor, 2001)

Tipus additiu (P=problemàtic) (?= dubtós)	Seguretat (animals alimentats laboratori)	Estabilitat en el pinso	Eficàcia	Maneig en fàbrica	Fàcil aplicació	Problemes ambient	Acceptació legal	Qualitat, disponibilitat i dosis optima
Àcids orgànics	P	?		P		P	P	?
Formaldehid	P			P		P	P	
MOS								
FOS			?				?	
Enzims		?						
Probiòtics	?	?					?	
Ext. Herbes i ac. Essencials	P	?	?	P		P	P	?
Minerals	?					P		?
Vitamines		?						
Vacunes					?		?	

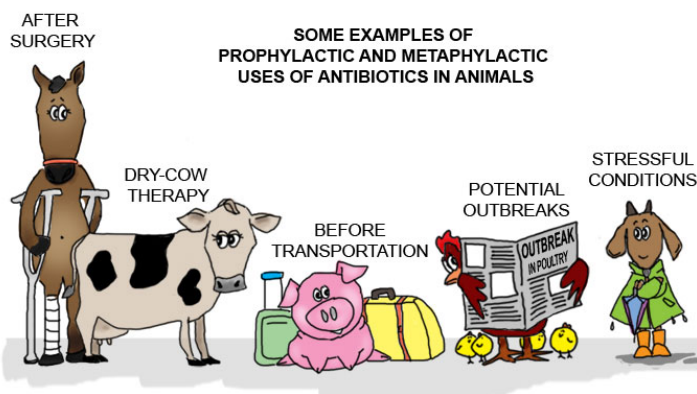
REQUADRE 7: Problemes possibles amb els productes substitutius dels APC (Mc Cartney 2005)

Observant els requadres anteriors, podem concloure que avui en dia no es pot dir que els additius alternatius tinguin efectes comparables als dels APC; donada la diversitat dels seus mecanismes d'acció, generalment indirectes, de la seva dependència de circumstàncies complexes no del tot conegudes, i que compensen només en part l'absència dels APCs. És improbable que s'aconsegueixi un únic substitutiu que sigui econòmicament viable (Dibner i Richards 2005). Per tant, per ampliar el seu espectre d'acció s'ha d'utilitzar les combinacions més adequades, el que suposa un cost excessiu. Per també, si s'aconsegueix millorar la productivitat d'una forma acceptable pels clients i consumidors, la retirada dels APC pot generar noves oportunitats pel sector europeu.

- Finalitat profilàctica

No es poc freqüent que els veterinaris donin antibiòtics als animals que no estan malalts, amb cap malaltia determinada, però tenen un alt risc de contraure una infecció. Per exemple, un animal pot ser tractat amb antibiòtics després d'haver estat sotmès a una cirurgia o a un trauma perjudicial (profilaxi) o en ramats es poden administrar antibiòtics si es estan en risc de patir un brot de malalties infeccioses a causa d'una exposició a agents patògens o un hoste que no estigui en bones condicions o per condicions ambientals (metafilaxis).

En la medicina veterinària d'animals de companyia, els antibiòtics s'utilitzen per controlar les invasions bacterianes secundàries durant els procediments quirúrgics i per la gestió de la infecció- promoció de les condicions de la malaltia com ara la urolitiasis.



IMATGE 10: Alguns exemples dels usos d'antibiòtics com profilàctics i metafilàctics en animals.

Ens aus de corral i el bestiar, l'administració massiva d'antibiòtics es practica sovint en el transport i el moviment d'animals joves, durant el tractament de secat en la vaca lletera i en la prevenció de malalties respiratòries i intestinals quan els animals han estat sotmesos a condicions d'estrès greus.

L'ús profilàctic o metafilàctic dels antibiòtics, pot ser una ajuda important en el control i la prevenció de malalties en animals tan en aliments com en animals de companyia. No obstant això, aquest ús d'antibiòtics mai ha d'anar destinat a substituir la necessitat de bones pràctiques de gestió, ja que l'ús d'antibiòtics amb el temps donarà lloc a la resistència. En el cas dels usos terapèutics dels antimicrobians, les qüestions que s'han de considerar en el moment de decidir si utilitzar o no un antibiòtic inclouen el coneixement dels patògens involucrats i el coneixement de les propietats dels antibiòtics donades les espècies d'animals i el seu ús destinat a l'alimentació o la companyia.

L'ús prudent dels antimicrobians, que també es coneix com "ús racional" o administració d'antimicrobians", és la selecció òptima dels medicaments, dosis i durada del tractament antimicrobià, juntament amb la reducció de l'ús inadequat i excessiu com un mitjà de frenar l'aparició de resistència als antimicrobians (Shales 1997 citat per Weesen 2006). Els veterinaris estan a l'avantguarda de la defensa animal, de tal manera que tenen doble funció, la de protegir els animals del dolor i el sofriment, i la salvaguarda de d'interès de la salut pública.

- Finalitat terapèutica

S'usa com a tractament davant d'una infecció documentada. Per norma general, el tractament s'usa de forma empírica, encara que seria molt recomanable que sempre que fos possible, es realitzessin anàlisis previs per poder valorar l'eficàcia dels tractaments recomanats. És aconsellable recórrer a antibiòtics d'espectre reduït, per poder augmentar l'eficàcia del tractament i minimitzar l'eventual efecte negatiu que l'antibiòtic

pugui exercir sobre la microbiota intestinal. Només és recomanable l'administració simultània de dos o mes antibiòtics quan aquests presentin efectes additius o sinèrgics.

Les dosis han de ser sempre les terapèutiques per evitar resistències. La via d'administració pot ser diferent en funció dels animals a tractar i segons cada professional encara que podem destacar que a través de l'alimentació és una de les formes més utilitzades quan es necessita una medicació en els sectors zootècnics, en especial en el sector porcí, pel que podem parlar de pinsos medicamentosos (Calvo 2003).

5.2.2) Clínica de petits animals

L'ús de fàrmacs antimicrobians, és la teràpia més freqüent en medicina veterinària (Riviere i Papich 2009). Un error comú en la teràpia antimicrobiana és l'ús d'un antibiòtic en absència d'infeccions. L'objectiu de la teràpia antimicrobiana, és aconseguir concentracions efectives d'un determinat fàrmac en el lloc de la infecció, evitant concentracions tòxiques del fàrmac (Dawn M. Boothe).

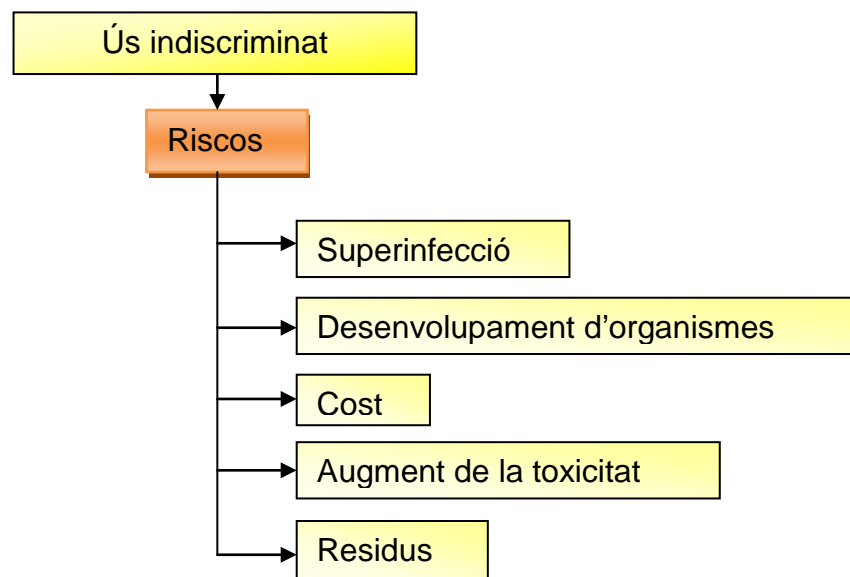


FIGURA 15: Esquema del risc d'utilitzar antibiòtics de forma indiscriminada.
(Font: Florit 2008).

Segons Francisco Florit (2008), la selecció de l'antibiòtic hauria d'estar basada en coneixements de l'organisme infecciós. Les infeccions fàcilment identificables són: les orals, les respiratòries, les cutànies i les del tracte urinari. La teràpia antibiòtica empírica s'utilitza quan no és possible determinar quin és l'agent causal, o inclús, l'òrgan afectat.

Es fa un ús racional dels antibiòtics en la clínica d'animals de companyia? Probablement no, i algunes possibles causes són:

- Dificultats pel diagnòstic: ja sigui perquè els símptomes són poc evidents, per falta de medis tècnics, urgència, dificultat de manipulació en animals agressius, poca predisposició del client i el pressupost.
- Teràpies preventives: per evitar complicacions, com a profilaxis pre i post quirúrgica i per descartar possibles causes.
- Necessitat de millorar els símptomes
- Idiosincràsia del client: medicina privada, dificultat d'anamnesi, solucions ràpides immediates, salut animal/trastorn social i falta de medis econòmics.
- Mala praxis

De l'entrevista feta a Cecilia Villaverde Haro (veure ANNEX 3), hem tret varies conclusions: la transmissió de la resistència bacteriana d'una mascota al seu amo és deguda al contacte directe amb secrecions i mucoses de l'animal, i és un risc potencial de salut pública, tot i que es desconeix la seva importància real. En petits animals no existeixen pinsos medicats amb antibiòtics. Segons Cecilia, les causes, per ordre d'importància, de l'aparició de resistències als antimicrobians són l'ús inadequat d'antibiòtics i la selecció natural. En el cas dels animals de companyia, el paper dels veterinaris en l'aparició de resistències és el mateix que el dels metges en humana.

5.2.3) En agricultura

L'utilització d'antibiòtics en agricultura pot ser una tercera causa de la resistència als antibiòtics, i també per aquest mecanisme es poden transferir gens de resistència a l'home. Aquest fet s'ha vingut discutint des de fa més de 30 anys.

Antibiòtics com les tetraciclins i l'estreptomicina s'utilitzen pel control d'infeccions bacterianes en arbres fruiters, patates, tabac, i diversos productes útils en el consum humà i animal. La resistència als antibiòtics pot passar de les plantes als homes, fonamentalment per intercanvi de material genètic, entre microorganismes de la mateixa família. Les bactèries resistents poden transmetre's a través de la cadena alimentària (vegetals, fruites) al consumidor. Un altre aspecte important a considerar és l'obtenció de plantes transgèniques, en les que els mecanismes genètics poden estar modificats. El fet d'obtenir plantes resistents a diferents malalties, pot incidir segons indiquen alguns autors, en la transferència de resistència a antibiòtics en l'home i en els animals (Calvo 2003).

6) LEGISLACIÓ

L'utilització d'antibiòtics depèn i varia molt d'unes zones a les altres del món. Així, per exemple, en els països desenvolupats, que són els responsables del 25% de la producció de carn mundial, les lleis que regulen l'utilització d'antibiòtics a veterinària estan poc desenvolupades. En països, com Xina, s'utilitza directament com a promotor del creixement masses de miceli fúngic, sense cap tractament. A Rússia, el cloramfenicol en veterinària és encara d'ús freqüent, i a l'orient, l'utilització d'agent antimicrobians no està regulat (Calvo 2003).

El problema ocasionat per l'utilització inapropiada dels antibiòtics s'estén més enllà que en el país on s'origina. Els productes carnis es comercialitzen a tot el món i per aquest motiu les poblacions bacterianes es manifesten com independents al seu lloc d'origen. Per tot això, i donat que unes lleis de regulació globals no són fàcils d'aconseguir, s'hauria d'establir un control de bacteris multirresistents per evitar la profusió d'aquest problema i la seva difusió a qualsevol àrea geogràfica (Calvo 2003).

6.1) Pinsos medicamentosos i premescles medicamentoses

Els pinsos constitueixen una de les vies d'administració de fàrmacs, i per això, podem parlar de pinsos medicamentosos. En aquest cas, els antibiòtics s'incorporarien als pinsos en forma de premescles medicamentoses a concentracions relativament elevades i durant períodes relativament curts en la vida de l'animal. Es precisa una prescripció veterinària per l'utilització d'aquests pinsos i s'administra als animals sense cap transformació amb fins curatius i/o preventius, en funció de les característiques del fàrmac a administrar. A nivell de directives europees, la 90/167/CEE transposada a la nostra legislació com Real Decret 1409/2009, del 4 de setembre, pel que es regula l'elaboració, comercialització, ús i control dels pinsos medicamentosos (Calvo 2003).

6.2) Límit màxim residual d'un antibiòtic

Després de l'administració i consum d'un antibiòtic per l'animal té lloc un procés de metabolització que afavoreix la detoxificació i també l'eliminació del mateix per part de l'organisme, no obstant, l'addició d'antibiòtics als pinsos pot originar la presència de residus dels anomenats fàrmacs en els aliments d'origen animal destinats al consum humà. El límit màxim residual (LMR), es defineix com al concentració acceptable d'una substància en els teixits comestibles d'un animal o en els seus productes (múscul,

fetge, ronyons, greix, llet, mel i ous) i que al ser ingerida per el ésser humà no constitueixi ningun risc per a la salut. Els LMR es fixen per cada espècie animal i per cada teixit i producte obtingut de l'animal. S'ha establert un procediment comunitari per fixar els LMR d'ús veterinari en aliments d'origen animal.

Per garantir que la concentració residual dels antibiòtics no sigui mai superior al seu corresponent LMR, és necessari establir sempre un temps d'espera abans del consum. Aquest temps d'espera és el termini de temps que ha de transcórrer i ser respectat, des de l'últim tractament farmacològic fins els sacrifici dels animals per poder consumir la carn o comercialitzar els seus productes (ous, llet, mel). Cada antibiòtic ha d'anar acompanyat d'un prospecte en el que consti el temps d'espera (Calvo 2003).

6.3) Motivacions de les diferències legislatives entre Europa i Estats Units d'Amèrica

El 1969 es va publicar en el Regne Unit un informe elaborat per un Comitè científic presidit per el Professor Swann, que a pesar de reconèixer l'escassetat en aquell moment de dades científiques per avaluar els riscos, va recomanar abandonar l'ús en pinsos dels antimicrobians susceptibles d'utilització terapèutica, o amb anàlegs utilitzats en medicina humana. Encara avui a Estats Units d'Amèrica i altres països, es segueixen utilitzant com a promotors del creixement moltes d'aquestes substàncies. En canvi, a Europa, des dels anys 70 s'han anat portant a terme aquestes recomanacions (Cepero 2006).

La polèmica, centrada principalment en la possible selecció de bacteries resistents als antibiòtics i en la transmissió a altres dels gens que determinen aquestes resistències, va augmentar després de la publicació d'alguns treballs científics que presentaven dades de recolzament d'aquestes hipòtesis. Això va portar a un procés de retirada progressiva dels APC, iniciant-se als països escandinaus i, des de el seu ingrés a la UE, assumit per la resta dels Estats Membres, començant per la avopracina. En la pràctica, l'ús dels APC anava disminuint degut a les pressions de consumidors i cadenes de distribució. Segons dades de la Federació Europea de Sanitat Animal, organització integrada per les empreses farmacèutiques, al 1999 l'ús d'antibiòtics en animals de granja ascendia a 4700 Tm (35% del total); entre ells 786 Tm de APC (6% del total), menys de la meitat que dos anys enrere. En aquell mateix any es va prohibir la majoria dels APC, sense tenir en compte l'informe del SCAN, que no va trobar base científica per aquesta mesura (excepte la avopracina). Més tard, el Comitè Científic Director de la Comissió Europea va proposar la seva total prohibició, basada en el "principi de precaució". Finalment, es va decidir completar la total retirada d'aquestes substàncies,

mesura que va entrar en vigor l'1 de gener del 2006. Val la pena dir, que els últims antibiòtics que es van prohibir (la avilamicina, el flavofosfolipol o bambermicina, la monensina i la salinomicina) ni tan sols tenen equivalents en medicina humana, però novament la Comissió Europea va fer servir el "principi de precaució" per implementar la prohibició (Cervantes 2009).

Fins fa pocs anys, el marc legal dels additius per pinsos eren les Directives 70/524 (modificada fins 2002 per més de 120 normes posteriors), i 87/153 i 96/51, que definien el procediment per la seva avaluació, a càrrec del SCAN. Després de les crisis alimentàries i la promulgació per la Comissió Europea del Llibre Blanc de Seguretat Alimentària, es va produir una profunda modificació de les normes vigents sobre avaluació i autorització d'additius, la responsabilitat de la qual va passar a càrrec de la DG d'Agricultura a la de Protecció de la Salut dels Consumidors, i més tard a la nova Agència Europea de Seguretat Alimentària.

Evolució de la situació dels APC a Europa	
1945-1960	Primeres advertències del risc de desenvolupar resistències bacterianes i demostració de la seva transmissió vertical i horitzontal.
1960	Comença l'ús d'antibiòtics en pinsos (penicil·lina, estreptomycina, tetraciclina, ...)
1969	El Comitè Swann recomana imposar restriccions a l'ús d'antimicrobians en pinsos, per permetre només aquells no utilitzats com terapèutics en medicina humana i veterinària
1970s	La majoria de les recomanacions Swann es porten a la pràctica al Regne Unit i en la CEE.
1975	Relaxació de les recomanacions Swann: es permet l'ús com APC d'espíramicina i tilosina, a pesar de tenir anàlegs en medicina humana.
1984	Els grangers suecs sol·liciten al seu govern la prohibició dels APC a causa de les preocupacions dels seus consumidors.
1986	Prohibició dels APC a Suècia fonamentada en el desenvolupament de resistències i en els seus efectes "insegurs" a llarg termini.
1993	Primers estudis que indiquen una relació entre l'ús d'avoparcina i l'augment i transmissió d'enterococs resistents a vancomicina, antibiòtic del mateix grup (glucopèptids)
1995	Suècia i Finlàndia entren a UE, amb permís per mantenir la seva prohibició dels APC. Prohibició de l'avoparcina a Dinamarca.
1996	Prohibició de la virginamicina a Dinamarca i de l'avoparcina a Alemanya
1997	La UE prohibeix l'avoparcina. La OMS conclou que "és essencial substituir l'ús dels APC"
1998	La UE prohibeix l'ardamicina com APC per riscos de resistències creuades, i l'ús des de 1999 d'uns altres 4 antibiòtics (virginamicina, bacitracina Zn, fosfat de tilosina, espíramicina) com "mesura de precaució". Dinamarca prohibeix tots els APC.
1999	El Comitè científic permanent de la CE recomana l'abandonament dels APC que puguin ser utilitzats en medicina humana i veterinària, o que promoguin resistències creuades. Es prohibeix l'ús d'inhibidors (olaquinox, carbadox) per motius de salut laboral.
2000	L'industria farmacèutica s'oposa judicialment a la decisió de la CE, sense resultat.
2001-2004	Retirada de 6 substàncies anticoccidiòniques (amproli, ídem + etopabat, metilclorpindol, ídem + metilbenzocuat, arprinocida, nicarbacina) Retirada d'antihistomoniàsics (dimetridazol, ipronidazol, ronidazol, nifursol)
2006	Prohibició de l'ús dels restants APC (avilamicina, flavofosfolipol, salinomicina, monensina).

REQUADRE 8: *Evolució de la situació dels APC a Europa (adaptat de Edqvist, Pedersen, 2001 i Cepero 2006)*

En el requadre següent (REQUADRE 9) es mostren els antibiòtics aprovats actualment per la FDA com a promotors del creixement i preventius a Estats Units:

Table 4: The Overlap between Growth Promotion and Disease Prevention Uses in Food Animal Antibiotics

Antibiotic class	FDA ranking of the importance of antibiotic class to human medicine	Antibiotic name	Approved uses by animal		
			Cattle	Poultry	Swine
Macrolides	Critically important	Tylosin		X	X
		Erythromycin	X	X	X
Lincosamides	Highly important	Lincomycin		X	X
Penicillin	Highly important	Penicillin G Procaine		X	X
Streptogramins	Highly important	Virginiamycin	X	X	X
Tetracyclines	Highly important	Chlortetracycline	X	X	X
		Oxytetracycline	X	X	X
Pleuromutilins	Highly important	Tiamulin			X
Glycolipids	Not ranked	Bambermycins	X	X	X
Polypeptides	Not ranked	Bacitracin	X	X	X
Quinoxalines	Not ranked	Carbadox			X
Ionophores	Not ranked	Monensin	X	X	
		Lasalocid	X	X	
		Laidlomycin	X		

Nota: Una "X" indica que el seu ús està aprovat per la FDA per la promoció del creixement, incloent el guany de pes i per millorar l'eficiència alimentària. L'ombregat de color gris clar indica el solapament entre els antibiòtics aprovats per la promoció del creixement i per la prevenció de malalties. Les cel·les de color gris fosc denoten els antibiòtics no classificats com importants per a la salut humana per la FDA.

És molt probable que la UE exigeixi als països exportadors de carn la fi de l'ús dels APC, amb l'argument de que "les bacteries no coneixen fronteres", la qual cosa s'ha criticat com una barrera comercial encoberta (Palermo 2004). Com estratègia alternativa, s'està proposant la implantació d'un segell de qualitat europeu que garanteixi als consumidor que en la producció dels aliments s'ha complert estrictament les diverses normes de la UE. Això ja s'està portant a terme en el Regne Unit amb el programa de certificació "Red Tractor".

Per altre banda, potser EE.UU. podria sumar-se en poc temps a la posició europea, doncs la pressió social contra l'ús d'antibiòtics en la producció animal està augmentant, tal i com s'ha vist en el cas de l'enrofloxacin. Per altre banda, segons fonts de la indústria, el desenvolupament i registre d'un nou additiu costa entre 8 i 10 anys i entre 15 i 25 milions d'euros. La pèrdua del mercat europeu, podria contribuir a desincentivar a la indústria farmacèutica a l'hora d'invertir en el desenvolupament de nous productes (Cepero 2006).

Les principals diferències legislatives es poden resumir de forma molt general:

Antibiòtic / legislació	Estats Units d'Amèrica (EUA)	Unió Europea (UE)
Promotors creixement	Permesos sense necessitat de prescripció veterinària	Prohibits
Finalitat profilàctica	Permesos sense necessitat de prescripció veterinària	Permesos sota prescripció veterinària
Finalitat terapèutica	Permesos sota prescripció veterinària	Permesos sota prescripció veterinària

REQUADRE 10: Principals diferències legislatives entre EUA i UE

Per tal de discutir les grans diferències en les legislacions dels Estats Units d'Amèrica (EUA) i la Unió Europea (UE), hem volgut analitzar amb detall quins arguments defensen les diferents estratègies:

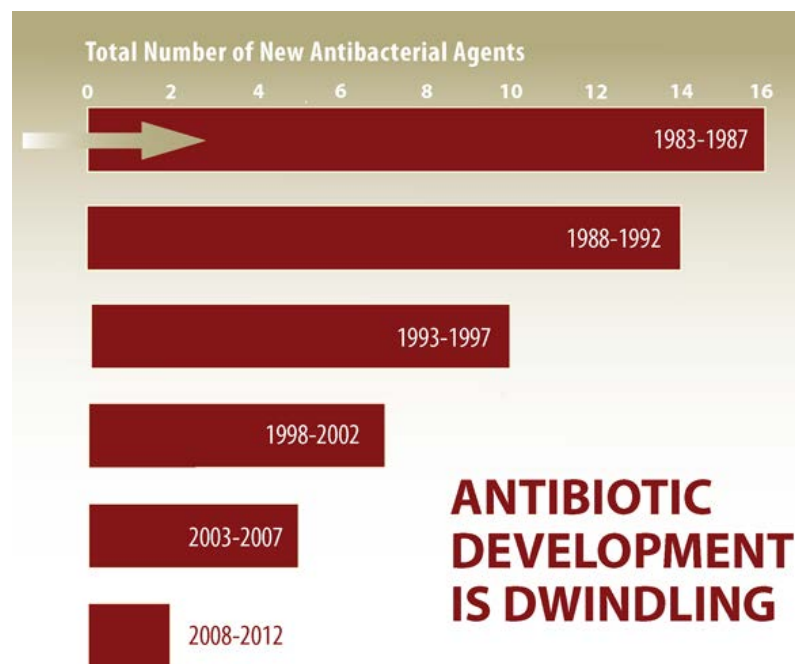
ARGUMENTS EN DEFENSA DELS APC (= EUA)	ARGUMENTS EN CONTRA DELS APC (= UE)
La pràctica d'administrar concentracions baixes en l'aliment dels animals no constitueix una amenaça immediata per la salut pública, ja que fa més de 50 anys que s'està fent i fins a la data no s'ha pogut associar de forma directa, conclouent i irrefutable la defunció d'un sol ésser humà a l'utilització dels APC. Les revisions han conclòs que l'utilització d'antibiòtics en humans és la principal causa dels problemes de resistència.	Afegir concentracions baixes d'antibiòtics a l'aliment dels animals augmenta el risc de l'aparició de resistències, i conseqüentment un risc teòric pels éssers humans que estan en contacte amb els animals o que consumeixen els seus productes, de la mateixa forma que s'ha senyalat el risc teòric que constitueixen pels humans els animals de companyia o mascotes que s'han tractat amb antibiòtics.
Els APC produeixen beneficis directes tant per la salut animal, com la humana.	No és recomanable utilitzar com APCs les mateixes classes d'antibiòtics que s'utilitzen en medicina humana.
Permeten la prevenció i el control de les malalties entèriques.	Existeixen additius alternatius als APC per la prevenció i control de malalties entèriques.
Permeten la producció de productes comestibles més segurs. Mentre que la incidència de les intoxicacions alimentàries a la població de EUA continua disminuint, en la població de la UE ha continuat augmentant sobretot en el cas de <i>Salmonella</i> spp, <i>Campylobacter</i> spp. i <i>C. perfringens</i> .	La prohibició dels APC ha aconseguit disminuir la prevalença de resistència als antibiòtics en bacteries aïllades a partir de carns crues, encara que aquesta millora no ha reflectit l'objectiu principal, que era disminuir de forma perceptible els problemes de resistència a antibiòtics en medicina humana.
Permeten un millor benestar animal (hi ha estudis en pollets que afirmen que són capaços de disminuir les concentracions d'indicador d'estrès immunològic).	Es fan servir els APC com a "crosses" per continuar criant als animals en condicions de brutícia i mal maneig.
Permeten una major preservació i menor contaminació del medi ambient.	-
Permeten una major eficiència de producció i un menor cost de producció que, a la vegada, resulten preus més baixos pels consumidors, que poden continuar gaudint d'una font abundant, segura i nutritiva de productes d'origen animal.	Les granges utilitzen tones d'antibiòtics amb l'únic propòsit de millorar el guany de pes i l'índex de conversió alimentària, en animals que es troben completament sans.

REQUADRE 11: Arguments a favor i en contra dels APC (fet a partir de: Cervantes 2009)

7) DISCUSSIÓ I REFLEXIONS FINALS

7.1) Els antibiòtics: un bé sanitari no renovable

Des de fa temps es parla dels antibiòtics com un bé sanitari no renovable, ja que el ritme de creixement de les resistències sobrepassa al d'incorporació de noves famílies d'antibiòtics (WHO 2001 i Lázaro i Oteo 2006).



GRÀFIC 6: El desenvolupament d'antibiòtics està disminuint (Font: *The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections*. CID 2008-46 (15 January) Clin Infect Dis. (2011) May 52 (suppl 5): S 397-S42. Doi:10.1093/cid/cir 153)

Des de fa molts anys persisteix una falta de inversió industrial en el disseny de nous antibiòtics i són pocs que poden servir contra soques resistents que es troben en la seva fase final de desenvolupament. Sense nous antibiòtics eficaços existeix el risc de que les resistències vagin augmentant i de que ja no es puguin tractar eficaçment determinades infeccions.

Són diverses les raons d'aquesta falta d'inversió industrial en nous antibiòtics:

- Desenvolupar antibiòtics nous, eficaços i segurs presenta cada vegada més dificultat científica i financera.

- La restricció en el seu ús frena la inversió.
- L'estructura de preus no prima la utilitat.
- La major part d'antibiòtics s'administren durant breus períodes de temps.
- Els antibiòtics genèrics van augmentant la seva part de mercat.

En l'àmbit dels antibiòtics hi ha una necessitat imperiosa de més investigació i desenvolupament i de un nou model comercial. (Comunicació de la Comissió al Parlament Europeu i al Consell: *Pla d'acció contra l'amenaça creixent de les bactèries resistents*, Brussel·les, 15/11/2011 COM (2011) 748 final)

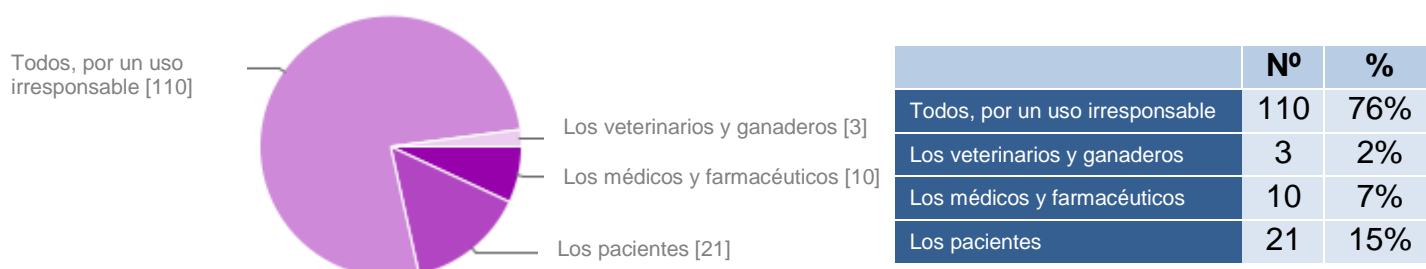
En resum, surt més rentable per la indústria farmacèutica produir i desenvolupar nous fàrmacs per al tractament de malalties cròniques que antibiòtics.

El consum irracional d'antibiòtics genera crítiques molt dures en diferents sectors, per exemple, el metge espanyol Juan Gervas (1999) diu textualment:

“La población mantiene una extraña relación amorosa con el grupo terapéutico de los antibióticos, al que sólo se le ven ventajas. Muchos médicos parecen sufrir un cuadro similar y, quizá, a ello se debe el defectuoso uso en cuatro situaciones: 1/ utilización innecesaria (en situaciones en que no se precisa), 2/ selección inapropiada (de un antibiótico inadecuado), 3/ uso incorrecto (vía de administración, dosis y/o duración del tratamiento) y 4/ falta de uso (en situaciones en que se precisa)”

Així fa una crítica oberta de la societat en general, però també una autocrítica en el propi sector de la medicina. Malauradament la percepció actual de la població és que el problema de les resistències és causat únicament per un mal ús dut a terme per metges i pacients, i no hi ha una sensació generalitzada de que realment és multi factorial i multi disciplinar, i per aquest mateix motiu les solucions proposades són extremadament complexes i han d'aplicar-se mesures globalitzades a nivell mundial.

¿QUIEN CREE QUE TIENE LA CULPA SI NO FUNCIONA EL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS?



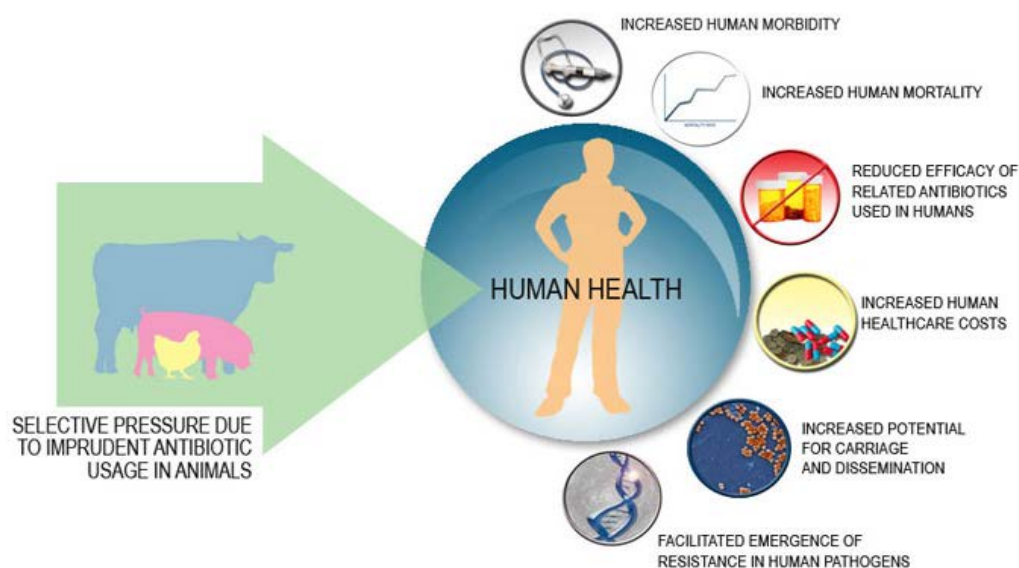
En l'enquesta realitzada (veure ANNEX 1) en la que hi ha participat majoritàriament gent jove gairebé tots estudiants, sembla senyalar que cada vegada més les noves generacions entenen millor la responsabilitat col·lectiva en la generació de resistències ja que un 76% afirmen que tant metges, farmacèutics, pacients, veterinaris i ramaders poden causar l'ineficàcia d'una teràpia amb antimicrobians. Només un 7% consideren que la culpa la tenen metges i farmacèutics i un 15% creuen que és exclusiva dels pacients tot i que gairebé ningú (2%) apunta a veterinaris i ramaders com a principals causants de resistències a antibiòtics. Per tant, el tema de l'ús de promotors de creixent en la cria d'animals o l'ús terapèutic dels antibiòtics en animals de companyia no es percep com una amenaça real en la població enquestada.

7.2) El paper del veterinari en l'aparició de resistències bacterianes

Els veterinaris han de ser líders en l'ús apropiat d'agents antimicrobians pels seus pacients, i també han d'entendre com l'ús d'agents antimicrobians en els animals pot afectar a la salut dels éssers humans. Els veterinaris també han d'aconsellar als seus clients respecte a l'ús apropiat d'agents antimicrobians comprats sense recepta, i han de participar en activitats educatives que reconeixen a si mateixos com els professionals de la salut que més són capaços de regular i controlar l'accés del públic als antibiòtics utilitzats per als animals.

Fins a cert punt, la industrialització de la producció animal va ser possible gràcies a la disponibilitat d'antibiòtics per al bestiar i aus de corral. Encara que l'ús d'antibiòtics ha beneficiat a la indústria animal i ha ajudat a proporcionar proteïnes d'origen animal a l'abast de la creixent població humana, l'ús d'antibiòtics en la producció d'aliments també ha contribuït a l'aparició i propagació de la resistència antimicrobiana. Juntament amb els antibiòtics utilitzats en medicina humana, l'ús d'antibiòtics pel tractament dels animals, la profilaxi i la promoció del creixement exerceix una quantitat inestimable de pressió selectiva cap a l'aparició i propagació de soques bacterianes resistents.

Els animals poden servir com a mediadors, reservoris i difusors de soques bacterianes resistents i/o gens de resistències antimicrobianes. En conseqüència, l'ús imprudent d'antimicrobians en animals pot arribar a produir un augment de la morbiditat humana, augment de la mortalitat, reducció de l'eficàcia dels antibiòtics que s'utilitzen per a la medicina humana, augment dels costos sanitaris, augment del potencial pel transport i disseminació de patògens en poblacions humanes i facilitar l'aparició de soques resistents en humans.



IMATGE 11: L'impacte en la salut humana de la resistència als antimicrobians en les poblacions animals.

Pressió selectiva a causa de l'imprudent ús d'antibiòtics en els animals. Font: Michigan State University Board of Trustees 2011

L'impacte ambiental que comporta l'ús imprudent d'antimicrobians en animals és un factor a tenir en compte. Encara que l'ús d'antimicrobians en humans pot ser la font principal de contaminació per antibiòtics als àmbits aquàtics i terrestres, les aplicacions en la ramaderia, l'avicultura i l'aqüicultura contribueixen de manera significativa a aquest creixent problema.

La concentració d'antibiòtics en les diferents capes del sòl es denomina terracumulació (Rooklidge 2004). Aquest fenomen passarà si un antibiòtic es disposa en el sòl a un ritme que supera la seva taxa de degradació.

Els antibiòtics administrats als animals no són completament absorbits pels animals als que s'administren. Depenent de l'antibiòtic, el 30-90% de l'antibiòtic és excretat per orina o femtes com una substància bioactiva intacte o en forma de metabòlit que encara pot tenir algun tipus d'activitat antimicrobiana. La taxa d'excreció és molt variable, en funció de la farmacocinètica de l'administració antimicrobiana, la via d'aplicació i de les espècies animals involucrades. Els antibiòtics també poden arribar a la terra a través de les deixalles mèdiques, l'eliminació indeguda de fàrmacs o a través de la pols de corrals o estables.

Els compostos excretats poden ser absorbits, lixiviats, degradats (a través de processos biòtics i abiòtics) i en alguns casos pot tornar al compost original (Sarmah,

Meyer, Boxall 2006). Encara que els antimicrobians poden romandre en la capa superior del sòl, l'afinitat de sorció i altres propietats dels antibiòtics i el sòl, pot fer que l'antibiòtic pugui arribar a l'aigua subterrània.

Un cop al medi ambient, l'eficàcia antibiòtica continua depèn de les seves propietats fisicoquímiques, les condicions climàtiques, tipus de sòl i factors ambientals (Kemper 2008). La potència antibiòtica va disminuint en dilució, absorció i fixació, però l'activitat antimicrobiana pot persistir durant llargs períodes de temps. No hi ha una resposta única i correcta per totes les classes d'antibiòtics.

Els antibiòtics d'ús veterinari estan dissenyats per matar o inhibir bacteris patògens en animals i persones, però sens dubte, també poden ser perillosos per molts tipus de microorganismes no específics del medi ambient (Martínez 2008).

Altes concentracions "terapèutiques" d'antibiòtics tendeixen a ser ràpidament letals per les soques bacterianes susceptibles, proporcionant una limitada oportunitat de selecció de les subpoblacions que tenen resistència mitjana o baixa. Per contra, el baix nivell de concentració d'antibiòtics que es solen trobar al terra i a l'aigua, poden ser més propensos a permetre la selecció de microorganismes resistents, la qual cosa fomenta la reserva genètica ambiental o "resistoma".

En relació a la creixent demanda d'aliments (a causa del creixent augment de la població) i la disminució de les terres agrícoles disponibles, la majoria del bestiar i aus de corral estan criats en espais més petits en el menor cost possible i amb un ritme de creixement més gran. Això requereix sovint la dependència dels antibiòtics per al tractament, metafilaxis o promoció del creixement; creant així un augment concomitant de les taxes de resistències antimicrobianes.

L'augment del moviments dels animals i els seus subproductes també han estat possible gràcies a les millores tecnològiques en els sistemes de viatge i transport. Abans, els productes alimentaris amb una vida útil curta no es podien moure a mercats distants, pel que es solia perdre setmanes i mesos pel transport. Ara es pot moure en un dia o fins i tot menys, i això augmenta la probabilitat de que els bacteris romanguin viables durant el transport, la qual cosa augmenta el risc de que els gens antimicrobians puguin disseminar-se ràpidament per tot el món.

En molts països és poca la vigilància o les mesures de control respecte a les taxes de l'ús d'antimicrobians o les resistències antimicrobianes en el menjar animal, ja que aquests programes són cars i poden existir voluntats polítiques per contrarestar la

influència d'alguns que no volen revelar la informació que podria espantar als consumidors, posar en perill les vendes de productes farmacèutics o afectar negativament a les exportacions o importacions.

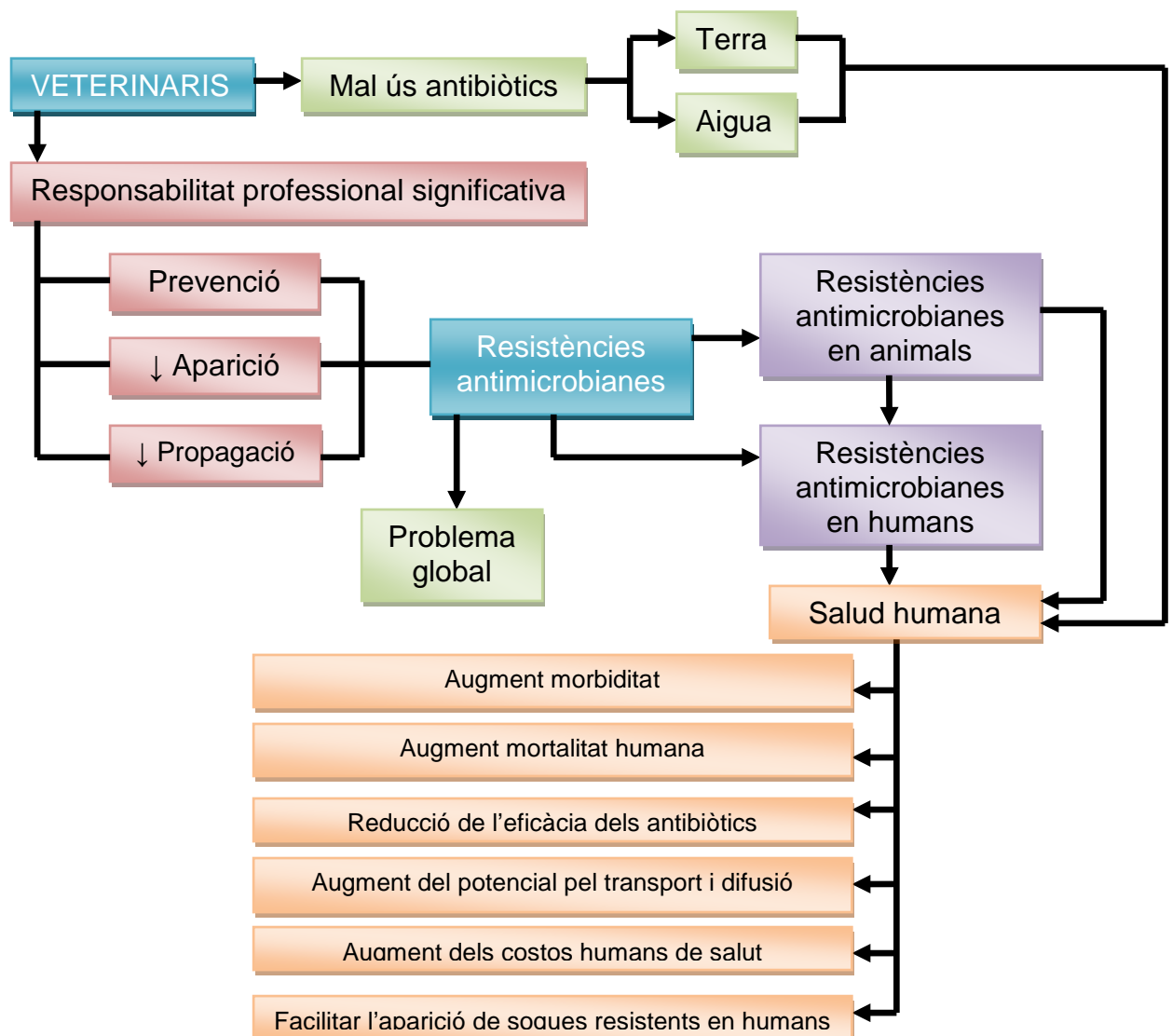


FIGURA 16: Resum del paper dels veterinaris en els antibiòtics i les resistències antimicrobianes.

7.3) Mesures destacables per la prevenció de resistències

Per tot l'exposat anteriorment el problema de les resistències bacterianes exigeix algunes mesures entre les que cal destacar (Gérvas 1999):

1.–La resistència bacteriana als antibiòtics s'ha d'abordar com un problema ecològic en el que l'evolució natural es veu modificada per la brusca, i no planificada, intervenció humana.

L'anomenada intervenció engloba àmbits diversos, des de la medicina a l'agricultura, la neteja domèstica i la ramaderia, i introdueix modificacions en la conducta de les bactèries que afecten als individus i les poblacions humanes. Les resistències bacterianes no evolucionen només en relació amb l'ús d'antibiòtics, sinó també amb la d'altres adaptacions a canvis de l'ambient com la contaminació amb metalls pesants.

2.– La resistència bacteriana és un problema de salut pública, no un problema mèdic, encara que afecta al treball dels metges clínics i té molt a veure amb el dels microbiòlegs. L'enfocament per la seva solució ha de ser el típic de la salut pública, doncs la solució mèdica només resoldria parcialment el problema; serveix d'exemple la tuberculosi, la multiresistència de la qual no té solució mèdica i s'ha d'abordar amb múltiples mesures, incloent combatre la pobresa i la drogoaddicció, incrementar l'accessibilitat dels serveis mèdics, així com millorar la vacuna i el compliment de les pautes terapèutiques.

3.– Les bactèries tenen guanyada la partida si es juga a la força bruta, per això s'ha de buscar un control sostenible de les resistències bacterianes, utilitzant la humilitat, la lògica i l'intel·ligència evitant i corregint els errors que ens han portat a l'aparició de soques resistents a tots els antibiòtics.

4.– L'actuació local, regional i nacional té possibilitats d'èxit, com ho demostren múltiples exemples. És possible "retornar" a les bactèries la sensibilitat perduda si es segueixen pautes i polítiques intel·ligents (per exemple a Finlàndia s'ha aconseguit convertir l'estreptococ de nou sensible a l'eritromicina.)

5.– L'objectiu, a Espanya, hauria de ser disminuir a la meitat el consum d'antibiòtics i reintroduir la penicil·lina com antibiòtic de primera línia. Pot aconseguir-se amb una política global, de salut pública, que abasti totes les àrees d'utilització d'antibiòtics. En alguns casos es tracta de fer complir la llei, com en l'ús en la ramaderia i en l'agricultura, o en la lliure dispensació en les farmàcies. En altres casos

informar/formar als professionals sanitaris i a la població perquè desapareixes la creença de febre = malaltia infecciosa = prescripció d'antibiòtics; els missatges han de ser senzills, clars i amb pautes fàcils de mecanitzar i introduir en l'agitada pràctica clínica. També s'haurien d'introduir les "unidosis" en l'atenció primària (dispensar el nombre exacte de píndoles/càpsules/sobres/comprimits prescrits) (González, Ripoll i Prieto 1998) i utilitzar indicadors que permetin valorar la qualitat de prescripció entesa como l'utilització racional de medicaments eficaços i no només la falta d'ús d'antibiòtics que porti pitjor resultat sanitari (Froom, *et al.* 1997).

7.4) Alternatives a l'utilització dels antibiòtics com a promotors del creixement

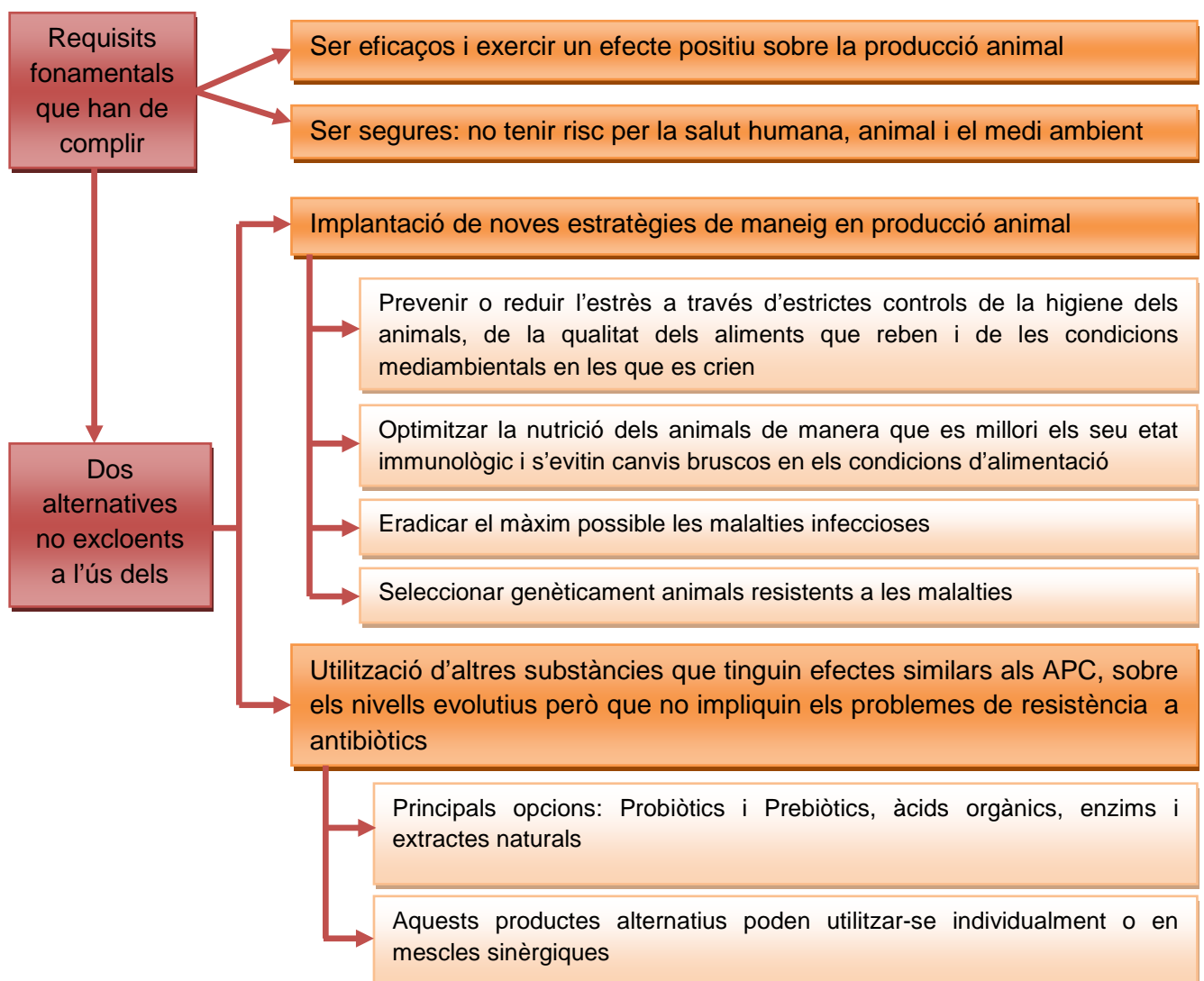


FIGURA 17: Alternatives a l'ús dels APC (Font: Comissió de la UE 2002, Comitè on Drug Use in Food Animals 1999 i Calvo 2003)

7.5) Conclusions

Davant el problema plantejat, i que hem intentat revisar al llarg dels diferents apartats d'aquest treball, se'ns plantegen diverses preguntes:

Quines són les causes, per ordre d'importància, de l'aparició de resistències als antimicrobians?

Quin paper juguen els veterinaris en el problema esmentat?

Actualment existeix una gran controvèrsia en l'utilització d'antibiòtics com a promotors del creixement, a què és degut?

A què es deuen les diferències legislatives sobre l'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement entre la Unió Europea i els Estats Units?

És adequat l'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement en animals?

Quines serien les mesures més oportunes per reduir l'aparició de resistències als antibiòtics?

La varietat de preguntes que podem plantejar-nos davant d'aquest tema és realment molt àmplia, i les seves respostes no són sempre fàcils d'obtenir.

Quines són les causes, per ordre d'importància, de l'aparició de resistències als antimicrobians?

Existeixen algunes bactèries que presenten una resistència natural a certs antibiòtics. Altres, desenvolupen resistència al llarg del temps com a conseqüència de l'utilització d'un determinat antibiòtic en tractaments tan en l'home com en els animals. L'abús dels antibiòtics pot facilitar aquest procés, però no sempre la seva utilització en les condicions considerades correctes impedeix que es manifestin aquestes resistències. Estudis exhaustius, portats a terme durant dècades, no han aconseguit proporcionar una total evidència de que existeixi un risc significatiu per la salut humana causats per l'utilització d'antibiòtics en veterinària.

Les opinions de diferents experts no són uniformes i depenent de l'àmbit científic al que corresponguin hi ha una gran varietat de respostes sobre les causes de l'aparició de resistències, així el Dr. Juan Gervas (veure ANNEX 2), diu que la ignorància científica dels professionals sanitaris és la causa principal, seguida de la falta d'activitats bàsiques d'higiene (com rentar-se les mans), les expectatives excessives de la població sobre la teràpia antimicrobiana, les pressions d'una indústria cobdiciosa i falta de relació directa entre l'abús-mal ús dels antibiòtics-resistència microbiana i per últim la incapacitat de

previsió dels professionals del sector de la salut pública. Per altre banda, la Dra. Cecilia Villaverde (veure ANNEX 3), nombra com a primera causa de l'aparició de resistències la selecció natural, i l'ús indegut dels antibiòtics. La Dra. M^a Angels Calvo (veure ANNEX 4), pensa que l'utilització indiscriminada dels antibiòtics és la causa fonamental, i en el cas de l'home l'automedicació. Per últim, el Dr. Ricardo Cepero (veure ANNEX 5), apunta que les causes poden variar en funció dels països i creu que a Espanya el mal ús pels usuaris humans ha estat la més decisiva històricament; seguida per la falta de desenvolupament i comercialització de nous antibiòtics, una utilització intensiva de mol·lècules similars en el sector de la medicina veterinària i humana i males pràctiques terapèutiques en el sector veterinari i en hospitals.

Quin paper juguen els veterinaris en el problema esmentat?

Segons el Dr. Gervas, els veterinaris juguen un paper clau, sobretot en les grans granges que per la seva cobdícia acaben "fora de control", acumulant gran quantitat d'animals i exigeixen l'ús d'antibiòtics en gran mesura. Per altre banda, la Dra. Villaverde, creu que en el cas dels animals de companyia, el veterinari juga el mateix paper que el metge. Creu que per qüestions de temps/diners molts cops es prescriuen antibiòtics sense fer cultiu/sensibilitat ni cultiven al final del tractament per assegurar que la infecció s'ha solucionat, i acaba assenyalant que part de la culpa la tenen també els propietaris. La Dra. Calvo, senyala que els veterinaris tenim la obligació de controlar l'administració d'antibiòtics i l'acció dels grangers en aquest sentit. I per acabar, el Dr. Cepero, pensa que el paper dels veterinaris és potencialment important. Explica que la mala aplicació de tractaments en el bestiar, pot produir resistències que passen a la cadena alimentària. Pensa que els veterinaris com a prescriptors han comès molts errors, com per exemple, dosis i temps insuficients, abús de prescripcions preventives i prescripcions sense un diagnòstic suficientment precís.

Actualment existeix una gran controvèrsia en l'utilització d'antibiòtics com a promotors del creixement, a què és degut?

El Dr. Gervas opina que es tracta d'un "sense sentit", ja que el benefici privat no justifica el dany públic, i que es tracta d'un típic problema ètic. Per altre banda, la Dra. Villaverde creu que la controvèrsia està justificada i que els arguments científics són febles per part dels partidaris i opositors. La Dra. Calvo defensa el principi de precaució, i creu que és millor evitar i controlar l'ús d'antibiòtics. Per últim, el Dr. Cepero pensa que s'ha exagerat molt el paper en la inducció de les resistències per l'ús d'antibiòtics en ramaderia, i que moltes de les declaracions són dogmàtiques i alarmistes amb un

fonament científic discutible. Afegeix que políticament ha resultat més fàcil i rentable prohibir els APCs que abordar la problemàtica existent en medicina humana.

A què es deuen les diferències legislatives sobre l'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement entre la Unió Europea i els Estats Units?

El Dr. Gervas pensa que la legislació d'Estats Units és més laxa, ja que els interessos individuals s'imposen sobre els públics, i que prima el negoci abans que la vida; en canvi, a Europa la mentalitat és més social i menys individualista. Per altre banda, la Dra. Villaverde creu que a la UE la opinió pública ha pesat molt, tot i que l'evidència científica no sigui molt convincent, i que a EUA, són més pragmàtics. Afegeix que darrera de les diferents legislacions han influït temes comercials. La Dra. Calvo pensa que les diferències entre Europa i EUA tenen un rerefons econòmic. Per últim, el Dr. Cepero apunta que la major pressió dels consumidors europeus és derivada de factors culturals i del gran impacte de les crisis alimentàries.

És adequat l'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement en animals?

El Dr. Gervas no està gens d'acord en l'utilització dels APC, per altre banda, la Dra. Villaverde no té formada una opinió al respecte però creu que un bon maneig i higiene haurien de permetre minimitzar el seu ús. La Dra. Calvo hi està d'acord si s'utilitzen de forma responsable, però que es tracta d'un tema molt més complex. I per acabar, el Dr. Cepero, diu que actualment els considera innecessaris.

Quines serien les mesures més oportunes per reduir l'aparició de resistències als antibiòtics?

Segons els quatre experts consultats, les mesures més oportunes són:

- Educació dels consumidors i conscienciació de la professió mèdica i veterinària: implicar als professionals amb difusió de coneixements i professionalitat que exigeixi un compromís amb la societat.
- Incrementar l'utilització de mesures higièniques elementals de neteja i desinfecció.
- Traslladar a la població els beneficis i perills de l'ús d'antibiòtics.
- Regular les indústries i vigilar els reguladors.
- Fer un seguiment de les resistències i exigir compensacions dels danys en els llocs on s'han originat.

-
- Incorporar a la salut pública el problema de resistències bacterianes en totes les activitats.
 - Fer servir antibiòtics només quan cal en totes les espècies (incloent la humana), fent cultiu/sensibilitat, cultius de control. Si es fan servir de forma profilàctica/com a promotors de creixement, fer servir antibiòtics de diferent mode d'acció als utilitzats en medicina humana.
 - Control responsable de la prescripció d'antibiòtics i encara més de l'automedicació.
 - Prescripció i venda d'antibiòtics en les dosis justes per realitzar el tractament correcte.
 - Facilitar el desenvolupament de nous antibiòtics.

Al posar-nos en contacte amb el Sr. Joseph G. Toerner, metge oficial de la FDA i Director Adjunt d'Afers Mèdics de l'Oficina de Productes Antimicrobians del CDR / FDA, ens vam adonar de la magnitud i repercussió mediàtica i política d'aquest problema. Textualment ens va contestar:

"Gràcies per comprendre per què no seria capaç d'emetre una opinió personal sobre aquest assumpte. És un tema científic i polític molt delicat, i The New York Times encara, avui en dia, dedica temps i espai en les seves pàgines editorials ("[FDA Creeps Forward](#)")."

En resum, i a forma de conclusió, podem assenyalar que la prevenció a la resistència a antibiòtics s'ha d'assegurar de forma col·lectiva, mitjançant una utilització prudent. La gestió adequada de la prevenció de la resistència requereix, sens dubte una estreta col·laboració del sector públic i el privat, i una participació conjunta dels sectors dedicats a la sanitat humana i a la sanitat animal.

L'aparició local de les resistències no pot ser una excusa per aplicar normatives diferents segons l'àrea geogràfica afectada, ja que l'imparable globalització ha traslladat el problema de les resistències a nivell mundial i per aquest motiu, l'harmonització legislativa, ètica i de coneixements científics, és imprescindible en el futur més immediat.

9) BIBLIOGRAFIA

En aquest treball s'ha pres com a referència la norma ISO 690: 1987 (UNE 50-104-94), utilitzada dins el marc internacional per el desenvolupament de manuals d'estil bibliogràfic. Per les citacions en el text, s'utilitza el sistema (autor data) ja que és un dels més utilitzats en treballs i publicacions de l'àmbit de la ciència i la tecnologia.

9.1) Articles

AUSTIN DJ, KRISTINSSON KG, ANDERSON RM. 1999. *The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance.* Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:1152-6.

BAQUERO F., BARAIBAR R., CAMPOS J., DOMÍNGUEZ L., GARAU X., GARCÍA JA. et al. 1995. Panel de expertos. *Resistencia microbiana: ¿qué hacer?*. Rev Esp Salud Pública; 69: 445-461.

CALVO I TORRAS, M.A. 2003. *Reflexions sobre la resistència bacteriana als antibiòtics.* Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria electa. Publicacions Reial Acadèmia de Doctors, Barcelona.

CEPERO BRIZ, R. 2006. *Retirada de los antibióticos promotores de crecimiento en la unión europea: causas y consecuencias.* Dpto. de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza.

CERVANTES, H.M. 2009. *El futuro de los antibióticos en la producción animal.* Phibro Animal Health, Industria Avícola, Octubre 2009, Georgia, Estados Unidos de América.

CONCEPCIÓN SERRANO LÓPEZ-TERRADAS, M. 2007. *¿Sabías que el descubrimiento de la penicilina ha permitido salvar millones de vidas?* Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I Universidad Complutense de Madrid

CONLY J. 1998. *Controlling antibiotic resistance by quelling the epidemic of overuse and misuse of antibiotics.* Can Fam Physician ;44 :1769-1773.

DEL CASTILLO F. 1998. *Infección estreptocócica en la época de las resistencias a los antibióticos.* Rev Esp Pediatr 1998; 54: 101-112.

DIBNER, J.J. RICHARDS, J.D. 2005. *Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action.* Poultry Sci., 84:634-643.

EDQVIST, L.-E.; PEDERSEN, J.S. 2001. *Antibiotic growth promoters in food animals: Resistance to common sense.* En: Late lessons and early warnings: The precautionary principle. Report 22-2001 European Environmental Agency.

FLORIT, F. 2008. *Uso de antibióticos en Animales de Compañía; situación actual.* Jornada antimicrobianos; Madrid 19-11-08

- FROOM J, CULPEPPER L, JACOBS M, MELKER RA, GREE LA, BUCHEN L *et al.* 1997. *Antimicrobials for acute otitis media?. A review from the International Primary Care Network.* BMJ; 315: 98-102.
- GÉRVAS, J. 1999. *La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública*, Economía y salud, Boletín informativo, año 12 Junio 1999-nº35, informe técnico nº3. Madrid.
- GONZÁLEZ J, RIPOLL MA, PRIETO J. 1998. *Automedicación con antibióticos.* Med Clín (Barc); 111: 182-186.
- GOOSSENS, H. *et al.* 2007. *Outpatient antibiotic use: U.S.A. compared to Europe (2004).* Clin Infect Dis.;44:1091-1095.
- GOOSSENS, FERECHECH, COENEN, STEPHENS, and European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group 2007. *Comparison of Outpatient Systemic Antibacterial Use in 2004 in the United States and 27 European Countries;* Clin Infect Dis. (2007) 44 (8): 1091-1095.
- GOOSSENS H, FERECHECH M, VANDER STICHELE R, *et al.* 2005. *Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study.* Lancet;365:579-87
- GOOSSENS H, GUILLEMOT D, FERECHECH M, *et al.* 2006. *National campaigns to improve antibiotic use.* Eur J Clin Pharmacol; 62:373-9.
- HART, CA. 1998. *Antibiotic resistance: an increasing problem?.* BMJ; 316: 1255-1246.
- KEMPER N. 2008. *Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment.* Ecological Indicators: 1-13.
- LARSON E, GRULLON-FIGUEROA L. 2004. *Availability of antibiotics without prescription in New York City.* Journal of Urban Health; 81:498-504.
- LÁZARO, E.; OTEO, J. 2006. *Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España*, Inf Ter sistema nacional de salud. Volumen 30, nº1: 10-19
- LEVY SB. 1994 *Trends Microb*;2:341.
- LEVY SB. 2002. *The Antibiotic Paradox*, 2nd edn. Perseus Publishing, USA
- LÓPEZ-BREA M, DOMINGO D. 1998. *Ventajas e inconvenientes de una política de antibióticos.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16: 353-355.
- MAINOUS AG, CHENG AY, GARR RC, TILLEY BC, EVERETT CJ, MCKEE MD. 2005. *Nonprescribed antimicrobial drugs in Latino community, South Carolina.* Emerg Infect Dis;11:883-8.
- MANDELL LA, BARTLETT JG, DOWELL SF, FILE TM, MUSER DM, WHITNEY C . 2003. *Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults.* Clin Infect Dis; 37:1405-33.
-

- MARTINEZ JL. 2008. *Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments*. Science. 321:365-367.
- MC CARTNEY, E. 2005. *Countdown to 2006. EU considers AGP alternatives*. Poultry Int, 26(4): 6-10.
- MUÑOZ SÁEZ M, SOULT RUBIO JA, FERNÁNDEZ LÓPEZ M. 1998. *Resistencias bacterianas en la infección pediátrica*. V Jornadas de Actualización en Infecciones Pediátricas. Sevilla, marzo 1998.
- RIVIERE J.E., PAPICH M.G. 2009. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Wiley blackwell, 9 edition. Iowa, USA.
- PALERMO NETO, J. 2004. *Residues of food additives and veterinary medicines: barriers to product availability and trade*. Proc. XXII World's Poultry Congress, Istanbul, CD-Rom.
- PELEG, A.Y. *et al* 2010. *Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria*. The New England Journal of Medicine, Volume 362:1804-1813, May 13 2010.
- ROOKLIDGE SJ. 2004. *Environmental antimicrobial contamination from terracumulation and diffuse pollution pathways*. Sci. Total Environ. 325:1-13.
- SANTOMÁ, G. 1999. *Aditivos alternativos a los antibióticos y promotores de crecimiento*. Memoria XXXVI Symp. Avicultura, Sec. Esp. WPSA, Valladolid 20-22/10/99, pp. 95-132.
- SARMAH AK, MEYER MT, BOXALL ABA. 2006. *A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment*. Chemosphere. 65:725-759.
- SEIJA, V. VIGNOLI, R. 2008. *Principales grupos de antibióticos*. Universidad de la República - Facultad de Medicina, Montevideo – Uruguay. Página 631.nº 34.
- SKINNER, BJ. 2006. *Price controls, patents, and cross-border internet pharmacies: risks to Canada's drug supply and international trading relations*. Canada
- SMITH KR, CLAYTON P, STUART B, MYERS K, SENG PM. 2005 *The vital role of science in global policy decision-making: An analysis of past, current, and forecasted trends and issues in global red meat trade and policy*. Meat Science. 71:150-157.
- STEGE H, BAGER F, JACOBSEN E AND THOUGAARD A. 2003. *VETSTAT – the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals*. Preventive Veterinary Medicine 57:103-115.
- STOBBERINGH, EE. VAN DEN BOGAARD, AE. 2000. *Spread of antibiotic resistance from food animals to man*. Acta Vet. Scand. 93:47:52
- TAYLOR, D.J. 2001. *Effects of antimicrobials and their alternatives*. Brit. Poultry Sci., 42 (Suppl.1): S-67-S68.
- UNGEMACH F.R. 2000. *Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation*. Proceed.of the Symposium on Antibiotic Resistance with Emphasis on Animal-Human Transfer, Falkenberg (Sweden), 13-14 Sep 1999. Acta Veterinaria Scandinavica, Supplementum 93 pp.89-98.
-

WANG EEL, KELLNER JD, ARNOLD S. 1998. *Antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. Implications for medical practice.* Can Fam Physician; 44: 1881-1888.

WHO 2001, *global strategy for containment of antimicrobial resistance.* World Health Organization, Geneve.

WITTE, W. 1999. *Uso de antibióticos en la producción animal y desarrollo de la resistencia en las infecciones humanas.* Enfermedades Infecciosas y microbiología, volumen 19, Núm. 2, marzo-abril, 1999: páginas:83-86

WITTE, W. 2000. *Antimicrobial therapy in a historical perspective.* Acta Vet. Scand.93:7-16.

WOLOSHIN S, SCHWARTZ LM, TREMMEL J, WELCH HG. 2001. *Direct-to-consumer advertisements for prescription drugs: what are Americans being sold?* Lancet; 358:1141-6.

WOODHEAD M, BLASI F, EWIG S, *et al.* 2005. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.* Eur Respir J; 26:1138-80.

9.2) Legislació

UNIÓ EUROPEA

Directiva 90/167/CEE del Consejo, de 26 de marzo de 1990, por la que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos en la Comunidad

Directiva 96/23/CE, del Consejo, de 29 de abril de 1996, relativas a las medidas de control aplicables respecto de determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y sus productos y por la que se derogan las Directivas 85/358/CEE y 86/469/CEE y las Decisiones 89/187/CEE y 91/664/CEE.

REGLAMENTO (CE) Nº2821/98 DEL CONSEJO de 17 de diciembre de 1998 por el que se modifica la Directiva 70/524/CEE sobre los aditivos en la alimentación animal, en lo que respecta a la revocación de la autorización de determinados antibióticos

Dictamen del Comité Económico y Social sobre «La resistencia a los antibióticos como amenaza para la salud pública» (98/C 407/02)

Decisión 98/179/CEE, de 23 de Febrero de 1998, por la que se fijan normas específicas relativas a la toma de muestras oficiales para el control de determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y sus productos.

Real Decreto 1749/1998, de 31 de Julio de 1998, por el que se establecen las medidas de control aplicables a determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y sus productos (B.O.E. 07.08.1998)

Resolución del consejo de 8 de junio de 1999 sobre la resistencia a los antibióticos «Plan de prevención de la amenaza microbiana» (1999/C 195/01)

Directiva de la Comisión 2001/79/EC, que fija las guías para la evaluación de aditivos en nutrición animal. D.O.C.E. L 267/1, DOCE 6/10/2001

COUNCIL RECOMMENDATION of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (Text with EEA relevance) (2002/77/EC)

Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo y se modifican la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo.

Second report from the commission to the council on the basis of member states' reports on the implementation of the council recommendation (2002/77/ec) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine

Directiva del Consejo 70/524/CEE sobre aditivos en piensos. D.O.C.E. L 270, 14/12/70, texto consolidado 1970L 0524 publicado en DOCE 31/3/2003.

Reglamento del Consejo y Parlamento Europeo EC/1831/2003, sobre aditivos de uso en producción animal. DOCE L 286/29, 18/10/2003.

Reglamento (CE) N° 324/2004, de 25 de Febrero de 2004, De la Comisión de 25 de febrero de 2004 que modifica el anexo I del Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal (D.O.U.E. 26.02.2004)

Reglamento del Consejo y Parlamento Europeo EC/378/2005, que establece normas detalladas de aplicación del Rglto. EC/1831/2003 para los laboratorios de referencia comunitarios. DOCE L 059, 5/3/2005.

Recomendación de la Comisión 2005/187/CE, relativa al programa coordinado de controles en el ámbito de la alimentación animal. DOCE L 62/22, 9/3/2005.

Reglamento (UE) N° 37/2010 de la Comisión, de 22 de diciembre de 2009, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.

Reglamento (CE) N° 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de mayo de 2009 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, se deroga el

Reglamento (CE) N° 124/2009 de la Comisión que establece los contenidos máximos de coccidiostáticos e histomonóstatos presentes en los alimentos como resultado de la transferencia inevitable de estas sustancias en los piensos a los que no están destinados.

Reglamento (UE) N° 758/2010 de la Comisión, de 24 de agosto de 2010 por el que se modifica el anexo del Reglamento (UE) 37/2010, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal, en lo que respecta a la sustancia valnemulina.

Reglamento (UE) N° 759/2010 de la Comisión, de 24 de agosto de 2010 por el que se modifica el anexo del Reglamento (UE) 37/2010, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal, en lo que respecta a la sustancia tildipirosina.

Reglamento (UE) N o 761/2010 de la comisión de 25 de agosto de 2010 por el que se modifica el anexo del Reglamento (UE) n o 37/2010 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal, en lo que respecta a la sustancia metilprednisolona

Recomendaciones de la Comisión europea del 27 de octubre de 2011 relativa a la iniciativa de programación conjunta de investigación «el desafío microbiano: una amenaza incipiente para la salud humana» (2011/c 315/01)

Comunicació de la Comissió al Parlament Europeu i al Consell: Pla d'acció contra l'amenaça creixent de les bactèries resistents, Brussel·les, 15/11/2011 COM (2011) 748 final

ESPANYA (BOE)

Real decreto 2257/1994, de 25 de noviembre, por el que se aprueba los métodos oficiales de análisis de piensos o alimentos para animales y sus primeras materias.

Real decreto 1329/1995, de 28 de julio, por el que se fijan las líneas directrices para la evaluación de los aditivos en la alimentación animal.

Real decreto 608/1999, de 16 de abril, por la que se establecen las condiciones de autorización y registro para la importación de determinados productos del sector de la alimentación animal, procedentes de países terceros, y por el que se modifica el real decreto 1191/1998, de 12 de junio, sobre autorización y registro de establecimientos e intermediarios del sector de la alimentación animal

Orden APA/273/2002, de 31 de enero, por la que se sustituye el anexo del Real Decreto 1329/1995, de 28 de julio, por el que se fijan líneas directrices para la evaluación de los aditivos en la alimentación animal

Real decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.

Real Decreto 893/2005, de 22 de julio, por el que se regulan las condiciones de aplicación de la normativa comunitaria sobre los aditivos en la alimentación animal

Real Decreto 1409/2009, de 4 de septiembre, por el que se regula la elaboración, comercialización, uso y control de los piensos medicamentosos

Orden PRE/2396/2009, de 8 de septiembre, por la que se modifica el anexo del Real Decreto 465/2003, de 25 de abril, sobre las sustancias indeseables en la alimentación animal.

ESTATS UNITS D'AMÈRICA (GAO)

GAO-11-801 antibiotic resistance (September 2011)

GEOFFREY S. BECKER (Specialist in Agricultural Policy). 2010. *Antibiotic Use in Agriculture: Background and Legislation*. CRS Report for Congress. Prepared for Members and Committees of Congress. 7-5700, www.crs.gov, R40739

9.3) Hipervincles:

TATFAR:

http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf

Vídeo de Joseph G. Toerner FDA Medical Officer: "Get Smart About Antibiotics":

<http://www.youtube.com/watch?v=JiMrcOc3HBM>

Europa Press: <http://www.europapress.es/salud/farmacia-00668/noticia-mantiene-consumo-antibioticos-espana-aumenta-uso-penicilina-concentra-62-consumo-20101117190252.html>

Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2010:

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>

Memoria del 2010 de EARS-Net, Espanya: <http://antibioticosyresistencias.blogspot.com/2011/06/memoria-general-ears-net-2010.html>

ESAC: European Surveillance of antimicrobials Consumption

Consum d'antibiòtics a Espanya:

http://app.esac.ua.ac.be/public/index.php/es_es/antibiotic/in-your-country

Consum d'antibiòtics a Europa:

http://app.esac.ua.ac.be/public/index.php/es_es/antibiotic/antibiotic-consumption

CDC: <http://www.cdc.gov/getsmart/antibiotic-use/antibiotic-resistance-faqs.html>

AEMPS: <http://ecdc.europa.eu/es/eaad/activities/Pages/countryActivities.aspx>

CDDEP: <http://www.cddep.org/ResistanceMap/overview>

APUA: http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf

Huffington post: http://www.huffingtonpost.com/wendy-gordon/food-antibiotics-_b_871780.html

GAO: <http://www.gao.gov/products/GAO-11-801>

CAMPANYA ANTIBIOTICS ESPANYA:

<http://www.msc.es/campannas/campanas06/videos/AntibioticosAdultos25.mpg>

<http://www.antibioticos.msc.es/links.htm> (MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD)

Tuberculosis multiresistent (Article de la OMS): <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/faqs/es/index.html>

Notícia de la BBC sobre tuberculosi: http://news.bbc.co.uk/1/hi/spanish/science/newsid_5319000/5319528.stm
<http://amrls.cvm.msu.edu/pharmacology/antimicrobial-usage-in-animals/non-therapeutic-use-of-antimicrobials-in-animals/use-of-antibiotics-in-animals-for-prophylactic-or-metaphylactic-purposes>

<http://amrls.cvm.msu.edu/>

FDA CREEPS FORWARD: <http://www.nytimes.com/2012/01/11/opinion/fda-creeps-forward.html>

ANNEX 1.- ENCUESTA SOBRE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÒTICOS

1.1) Model d'enquesta

1. ¿QUE EDAD TIENE?

- a) <20
- b) 20-25
- c) 26-30
- d) 31-40
- e) 41-50
- f) 51-60
- g) >60

2. SEXO:

- a) Hombre
- b) Mujer

3. ¿QUE NIVEL DE ESTUDIOS TIENE?

- a) Primarios
- b) Secundarios (ESO)
- c) Bachillerato
- d) Universitarios

4. LAS BACTERIAS SON GÉRMENES QUE CAUSAN RESFRIADOS Y LA GRIPE.

- a) Verdadero
- b) Falso

5. LOS ANTIBIÓTICOS COMBATEN INFECCIONES CAUSADAS POR:

- a) Virus
- b) Bacterias
- c) Virus i bacterias

6. ¿CUÁL DE ESTAS ENFERMEDADES PUEDEN SER TRATADAS CON ANTIBIÓTICOS?

- a) Nariz que moquea
- b) La gripe
- c) Un resfriado
- d) Inflamación de garganta

7. ¿CUANDO Y COMO TOMAS LOS ANTIBIÓTICOS?

- a) Cuando me los receta el médico y dejo de tomarlos cuando me encuentro bien.
- b) Cuando me los receta el médico y durante el tiempo que él me diga
- c) Cuando me encuentro mal aunque no me los recete el médico

8. ¿QUÉ HACES CUANDO TE SOBRAN ANTIBIÓTICOS?

- a) Los guardo por si los vuelvo a necesitar
- b) Los llevo al punto de recogida SIGRE de la farmacia

- c) Los tiro a la basura
- d) Se los doy a un familiar/amigo/conocido porque está enfermo y los necesita

9. LAS BACTERIAS QUE CAUSAN LAS INFECCIONES PUEDEN VOLVERSE RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS.

- a) Verdadero
- b) Falso

10. PUEDO PREVENIR INFECCIONES RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS CUANDO YO: (PISTA: PUEDE MARCAR MÁS DE UNA OPCIÓN)

- a) No tomo antibióticos para una infección viral
- b) No guardo un antibiótico para la próxima vez que esté enfermo
- c) No tomo antibióticos recetados por otra persona
- d) Tomo mi antibiótico exactamente como el médico me dice

11. ¿QUÉ PUEDE PASAR SI TENGO UNA INFECCIÓN RESISTENTE A LOS ANTIBIÓTICOS? (PISTA: PUEDE MARCAR MÁS DE UNA OPCIÓN)

- a) Que puedo tener una enfermedad de larga duración
- b) Voy a tener que ir más al médico
- c) Que puedo requerir hospitalización
- d) Es posible que necesite medicamentos más caros que pueden causar efectos secundarios

12. ¿QUIEN CREES QUE TIENE LA CULPA SI NO FUNCIONA EL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS?

- a) Los médicos y farmacéuticos
- b) Los pacientes
- c) Los veterinarios y ganaderos
- d) Todos, por un uso irresponsable

13. ALEXANDER FLEMING DESCUBRIÓ EL PRIMER ANTIBIÓTICO EN EL AÑO 1928. ¿CUÁL ERA EL NOMBRE DEL ANTIBIÓTICO?

- a) El moho
- b) La penicilina
- c) La vancomicina
- d) La doxiciclina

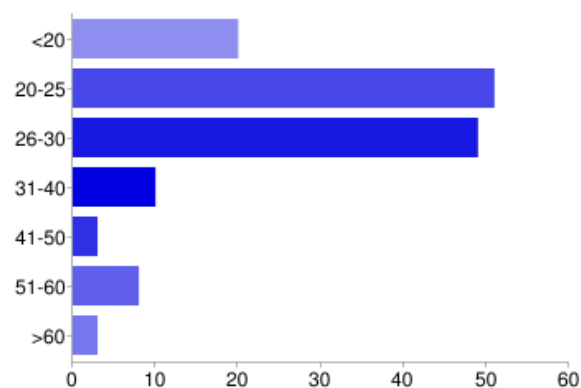
14. LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS HA SIDO NOMBRADO UNO DE LOS PROBLEMAS MÁS URGENTES DEL MUNDO DE LA SALUD PÚBLICA.

- a) Verdadero
- b) Falso

1.2) Població enquestada

L'enquesta ha sigut realitzada a una mostra de 144 persones.

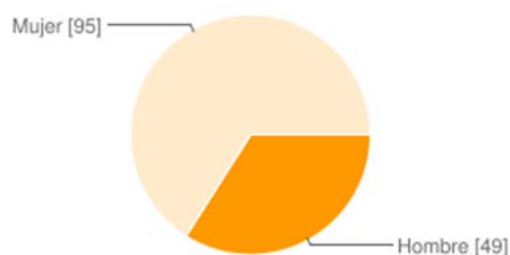
¿QUE EDAD TIENE?



Edad (años)	Nº	%
< 2 0	20	14%
20-25	51	35%
26-30	49	34%
31-40	10	7%
41-50	3	2%
51-60	8	6%
> 60	3	2%

La gran majoria dels enquestats estan en la franja d'edat de 20 a 30 anys.

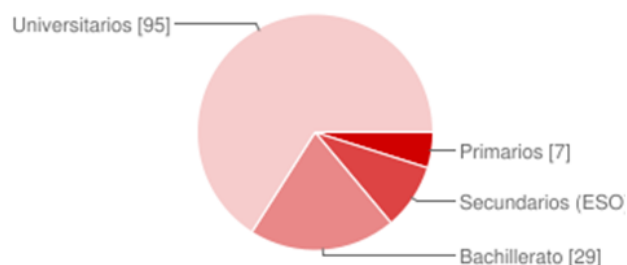
SEXO



Sexo	Nº	%
Mujeres	95	66%
Hombres	49	34%

La majoria de la mostra està formada per dones.

¿QUE NIVEL DE ESTUDIOS TIENE?

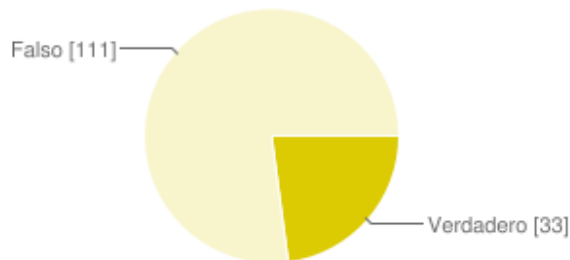


Estudios	Nº	%
Primarios	7	5%
Secundarios (ESO)	13	9%
Bachillerato	29	20%
Universitarios	95	66%

La major part dels enquestats (el 66%) tenen estudis universitaris.

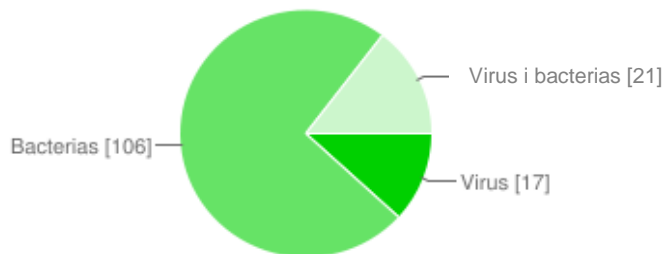
1.3) Resultats de l'enquesta

LAS BACTERIAS SON GÉRMENES QUE CAUSAN RESFRIADOS Y LA GRIPE.



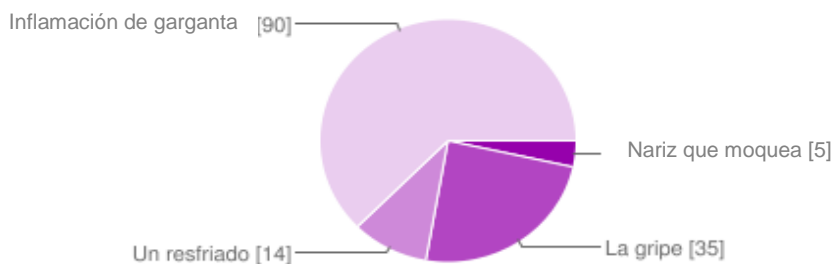
	Nº	%
Falso	111	77%
Verdadero	33	23%

LOS ANTIBIÓTICOS COMBATEN INFECCIONES CAUSADAS POR:



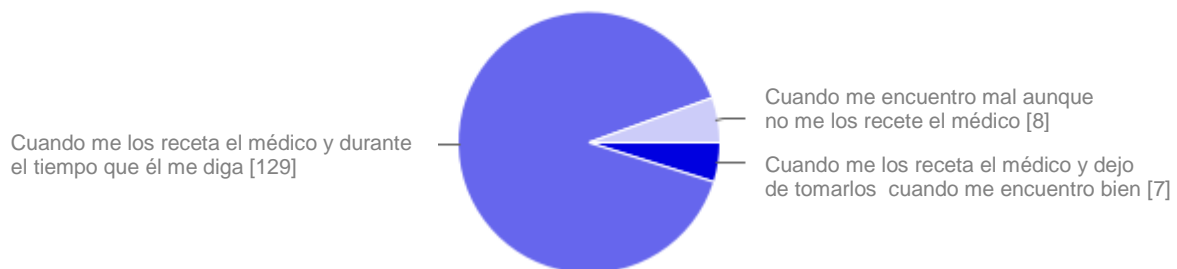
	Nº	%
Bacterias	106	74%
Virus	17	12%
Virus i bacterias	21	14%

¿CUÁL DE ESTAS ENFERMEDADES PUEDEN SER TRATADAS CON ANTIBIÓTICOS?



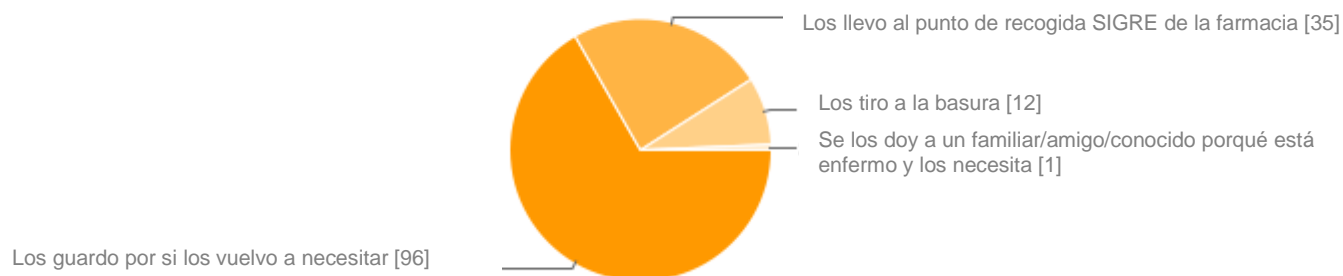
	Nº	%
Inflamación de garganta	90	63%
Un resfriado	14	10%
Nariz que moquea	5	3%
La gripe	35	24%

¿CUANDO Y COMO TOMA LOS ANTIBIÓTICOS?



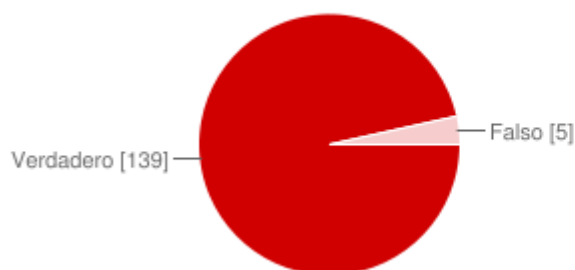
	Nº	%
Quando me los receta el médico y durante el tiempo que él me diga	129	89%
Quando me encuentro mal aunque no me los recete el médico	8	6%
Quando me los receta el médico y dejo de tomarlos cuando me encuentro bien	7	5%

¿QUÉ HACE CUANDO LE SOBRAN ANTIBIÓTICOS?



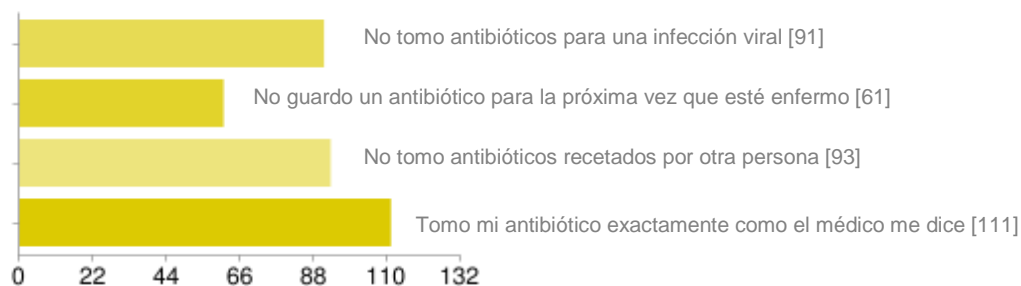
	Nº	%
Los guardo por si los vuelvo a necesitar	96	67%
los llevo al punto de recogida SIGRE de la farmacia	35	24%
los tiro a la basura	12	8%
se los doy a un familiar/amigo/conocido porque está enfermo y los necesita	1	1%

LAS BACTERIAS QUE CAUSAN LAS INFECCIONES PUEDEN VOLVERSE RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS.



	Nº	%
falso	5	3%
verdadero	139	97%

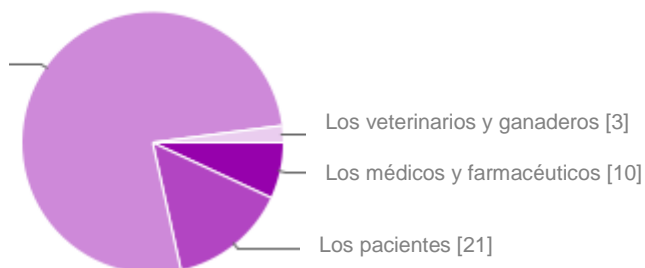
PUEDO PREVENIR INFECCIONES RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS CUANDO YO: (PISTA: PUEDE MARCAR MÁS DE UNA OPCIÓN)



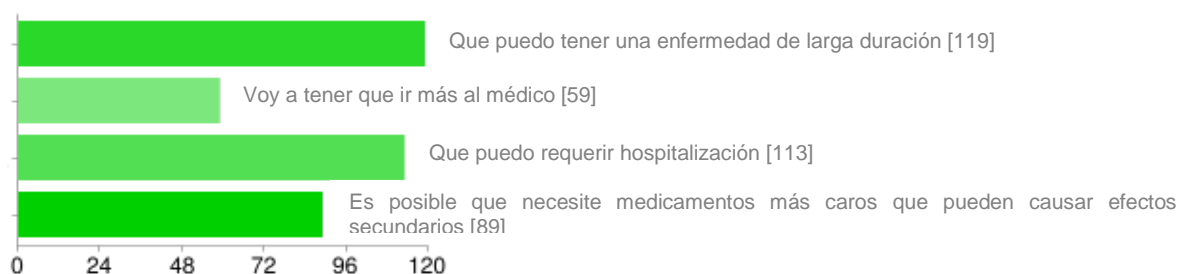
Los usuarios pueden seleccionar más de una casilla de verificación, por lo que los porcentajes pueden superar el 100%.

	Nº	%
No tomo antibióticos para una infección viral	91	63%
No guardo un antibiótico para la próxima vez que esté enfermo	61	42%
No tomo antibióticos recetados por otra persona	93	64%
Tomo mi antibiótico exactamente como el médico me dice	111	77%

¿QUIEN CREE QUE TIENE LA CULPA SI NO FUNCIONA EL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS?

 Todos, por un uso
irresponsable [110]


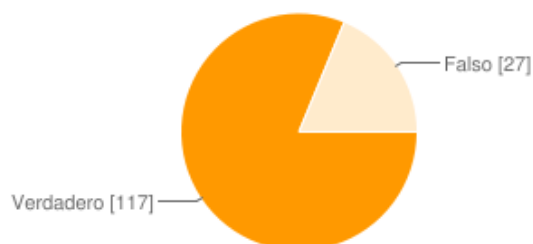
	Nº	%
Todos, por un uso irresponsable	110	76%
Los veterinarios y ganaderos	3	2%
Los médicos y farmacéuticos	10	7%
Los pacientes	21	15%

¿QUÉ PUEDE PASAR SI TENGO UNA INFECCIÓN RESISTENTE A LOS ANTIBIÓTICOS? (PISTA: PUEDE MARCAR MÁS DE UNA OPCIÓN)


	Nº	%
Que puedo tener una enfermedad de larga duración	119	82%
Voy a tener que ir más al médico	59	40%
Que puedo requerir hospitalización	113	78%
Es posible que necesite medicamentos más caros que pueden causar efectos secundarios	89	61%

ALEXANDER FLEMING DESCUBRIÓ EL PRIMER ANTIBIÓTICO EN EL AÑO 1928. ¿CUÁL ERA EL NOMBRE DEL ANTIBIÓTICO?


	Nº	%
La penicilina	142	99%
La vancomicina	0	0%
La doxiciclina	2	1%
El moho	0	0%

LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS HA SIDO NOMBRADO UNO DE LOS PROBLEMAS MÁS URGENTES DEL MUNDO DE LA SALUD PÚBLICA.


	Nº	%
Falso	111	77%
Verdadero	33	23%

ANNEX 2.- ENTREVISTA A JUAN GÉRVAS

Llicenciat i Doctor en Medicina per la Universitat de Valladolid. Coordinador de L'equip CESCO, membre de MaLAM, *Vice-chair*, del *management group* de HS, membre de Comitè Internacional de Classificacions de la Organització Mundial de Metges Generals/de Família (WONCA). Professor de Gestió i Organització d'Atenció Primària de Salut en la Maestría d'Administració i Direcció de Serveis Sanitaris, Fundació Gaspar Casal (Madrid) i Universitat Pompeu Fabra (Barcelona). Professor invitat d'Atenció Primària de Salut en l'Institut de Salut Carlos III, Escola Nacional de Sanitat, Departament de Salut Internacional, Madrid. Coordinador dels Seminaris de Innovació en Atenció Primària. Professor honorari del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Universitat Autònoma de Madrid, Promotor i membre del comitè directiu de *Nogracias*.

1. ¿Cuáles cree que son las causas, en orden de importancia, de la aparición de resistencia a los antimicrobianos?

1/ la ignorancia científica de los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, veterinarios, odontólogos, enfermeras y demás), que emplean incorrecta e indebidamente los antibióticos; por ejemplo, respecto a los médicos su creencia sin fundamento en la "prevención de la endocarditis" (ver página 5 de <http://www.equipoceca.org/wp-content/uploads/2010/01/prevencion-dano-risai-009.pdf> y ver el texto anexo, sobre "la simple cistitis" y cómo el tratamiento más rápido y eficaz puede ser el peor; y es un problema actual <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/6/1053.abstract>

2/ el abandono por los profesionales sanitarios de las actividades de higiene básicas, tan elementales como lavarse las manos; eso tan simple y básico no lo hacen los profesionales, y por ello hay muchas más infecciones de las esperables si hubiera higiene (seguimos en el siglo XIX; ver adjuntos al respecto)

3/ las expectativas excesivas de la población, todavía "deslumbrada" por la eficacia de la penicilina, y que quiere "milagros", que actúen ya y ahora; los pacientes aprenden de los médicos <http://www.bmj.com/content/315/7104/350>

4/ las presiones de una industria codiciosa (farmacéuticas, ganaderías, pesquerías, etc.), sin frenos, en un marco con una regulación laxa, de dejación de responsabilidades por las autoridades, donde se mezclan también intereses de los

propios profesionales de la salud (a veces intereses puramente monetarios, a veces otros, desde profesionales a científicos y laborales).

5/ la falta de relación directa entre el abuso y mal uso de antibióticos y la resistencia bacteriana (hay pocos estudios que permitan "trazar" el origen de las cepas resistentes; los que hay demuestran el mal uso en España, por cierto)
6/ la incapacidad de previsión de los profesionales de salud pública; buen ejemplo fue la pandemia de gripe A, que mal gestionada conllevó el sobreuso de medicamentos por los miedos a las complicaciones <http://www.equipocecsa.org/actividades-preventivas/gripe-a-paciencia-y-tranquilidad/>

2. ¿Qué papel cree que juegan los veterinarios en el problema mencionado?

Un papel clave; gran parte del mal uso de antibióticos se da en veterinaria, sobre todo en las grandes granjas que con su codicia terminan "fuera de control"; acumulan animales hasta por millones (arriba, gripe del salmón; también langostinos) o miles de cerdos, y de aves, y, naturalmente, crean problemas que requieren intervenciones extraordinarias; los veterinarios son colaboradores "necesarios" de muchos despropósitos para que se cumplan los designios de los codiciosos, que exigen, entre otros, del uso de antibióticos por kilos (y toneladas, al final del año)

3. Actualmente existe una gran controversia en el uso de los antibióticos como promotores de crecimiento. ¿Cuál es su opinión al respecto?

En principio creo que es un sinsentido, y que el beneficio privado no justifica el daño público; es un típico problema ético, el abuso que beneficia al individuo a costa de un daño general a la comunidad; en cierta forma enlaza con la "tragedia de los comunes" que he comentado arriba

4. ¿Es conocedor de las diferencias legislativas entre la Unión Europea y Estados Unidos? ¿A cree que se deben tales diferencias?

No, no estoy al tanto más allá de las noticias de prensa; tengo idea de una mayor laxitud al respecto en los EEUU; en general, en los EEUU los intereses individuales se imponen más fácilmente sobre los públicos; en los EEUU está antes el negocio (de los ricos) que la vida (de los pobres); es una cuestión de filosofía y cultura, en los EEUU todo se tiende a dejar en manos de los individuos, y en Europa hay un *etos* más social, más de grupo, menos individualista

5. ¿Está usted de acuerdo con el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales?

De lo que he contestado creo que se deduce que no estoy de acuerdo con el uso de antibióticos; el interés general y público debe prevalecer sobre el interés particular e individual; los costes del uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales no incluyen el "precio" de las resistencias bacterianas, que sería impagable. Si se usan los antibióticos como promotores del crecimiento en animales deberían incluir en su precio (para el productor, ganadería, piscifactoría,...) el gasto que provocan las resistencias bacterianas, y cada vida "tiene un precio muy alto".

6. ¿Es verdad que en Estados unidos, a diferencia de Europa, el uso de antibióticos como promotores del crecimiento y como profilácticos no solo está permitido sino que además no necesitan prescripción veterinaria?

Insisto, he dado clases de salud pública en la Escuela de Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins (Baltimore, Maryland, USA) durante más de diez años, pero en áreas de organización sanitaria; todo lo que sé sobre las autorizaciones de uso de antibióticos en veterinaria en los EEUU es por los periódicos y noticieros; desde luego, los productos de pesca y ganadería (y a veces de agricultura) de los EEUU no pasan los controles de la Unión Europea, por los excesos con los antibióticos.

7. Des de su punto de vista, ¿cuales serian las medidas más oportunas para reducir la aparición de resistencias a antibióticos?

Se deducen de la primera pregunta,

- 1/ implicar a los profesionales, con difusión de conocimiento y profesionalismo que exija un compromiso con la sociedad,
 - 2/ incrementar el uso de medidas higiénicas elementales, de limpieza y desinfección, empezando por el simple lavado de manos,
 - 3/ trasladar a la población los beneficios y peligros del uso de antibióticos,
 - 4/ regular a las industrias, y vigilar a los reguladores,
 - 5/ "trazar" las resistencias bacterianas y exigir compensaciones de daños a los lugares en que se originaron las resistencias ("incorporar el coste de las resistencias bacterianas en el uso de los antibióticos") y
 - 6/ incorporar a la salud pública el problema de las resistencias bacterianas en todas las actividades.
-

ANNEX 3.- ENTREVISTA A CECILIA VILLAVERDE HARO

Doctora en veterinària, diplomada del ACVN i del ECVCN, Professora associada del Departament de Ciència Animal i dels Aliments i Cap de servei del Servei de Dietètica i Nutrició de la Fundació Hospital Clínic Veterinari (HCV) de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

A tota la bibliografia que hem consultat es parla de metges i pacients, veterinaris i ramaders com els principals causants de l'aparició de resistències, però en pocs casos es parla de l'influència dels animals de companyia en el tema.

1. En animals de producció la via alimentària (el consum de carn principalment) és la major responsable en la disseminació de resistències a antimicrobians en humans. Ens podries explicar com es pot transmetre una resistència bacteriana d'una mascota al seu amo?

El contacte entre mascota i amo sol ser molt estret: com a mínim l'amo neteja les deposicions dels animals (contacte directe amb les femtes i orina es una via de contacte amb bacteris), i en general hi ha molt contacte físic (carícies, dormir al mateix llit, etc) amb el qual ja tenim una altra via (contacte directe amb secrecions i mucoses de l'animal).

2. Consideres un perill potencial en la salut pública el traspàs de resistències entre una mascota i el seu amo?

Potencialment, si. El risc de transmissió de malalties existeix (zoonosi) amb el qual sembla lògic que existeixi el risc de transmetre bacteris amb resistències. Quan real o important es el risc ho desconec (que jo sàpiga ningú ho ha quantificat).

3. En animals de renda s'ha fet un ús abusiu d'antibiòtics utilitzats com a promotors del creixement, en petits animals existeixen pinsos medicats amb antibiòtics? No

4. Si existeixen pinsos amb antibiòtics, ens podries posar algun exemple i descriure'ns el seu ús (com a promotor del creixement o profilàctic o terapèutic?)

No n'hi ha

5. Quines creus que són les causes, per ordre d'importància, de l'aparició de resistències als antimicrobians?

No soc cap experta, però sembla natural que els bacteris, per selecció natural, que desenvolupen resistències siguin els que sobreviuen i es reproduïxin.

L'ús indegut dels antibiòtics (antibiòtics no correctes, dosis massa baixes, temps d'ús reduït) em sembla el factor més important.

6. Quin paper creus que juguen els veterinaris en el problema esmentat?

En el cas dels animals de companyia, crec que el mateix que els metges d'"humans". Per qüestions de temps/diners molts cops prescrivim antibiòtics sense fer cultiu/sensibilitat (amb el qual l'elecció pot no ser ideal) ni cultivem al final del tractament per assegurar-nos que la infecció s'ha solucionat. Això ens ve determinat en gran part per els propietaris, també.

7. Actualment existeix una gran controvèrsia en l' utilització d'antibiòtics com a promotors del creixement, quina es la teva opinió al respecte?

¿La meua opinió de la controvèrsia? Està justificada. Crec que els arguments científics son febles per part de les dues "opinions".

8. Ets coneixedora de les diferències legislatives sobre l'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement entre la Unió Europea i els Estats Units? A que creus que es deuen aquestes diferències?

Aquí a Europa n'hi ha molts més de prohibits (en mantenen alguns en avicultura, ja que intents de treure'ls han resultat en molts animals morts). Com ja he dit, la evidència científica tampoc es tan convincent i crec que a la UE la opinió pública ha pesat molt. Als USA potser son una mica més pragmàtics, i segur que hi ha temes comercials que no conec que han influït en aquestes diferents legislacions. Es difícil saber per què els organismes públics decideixen aquestes coses en la majoria dels casos.

9. Estàs d'acord amb l'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement en animals?

La veritat, encara no he format la meva opinió al respecte... es difícil quan ni tan sols estem del tot segurs per què funcionen! Idealment, m'agradaria que totes les explotacions fossin netes i poc aglomerades per minimitzar el seu us.

10. Des el teu punt de vista, quines serien les mesures més oportunes per reduir l'aparició de resistències als antibiòtics?

Fer servir antibiòtics només quan cal en totes les espècies (incloent la humana), fent cultiu/sensibilitat, cultius de control. Si es fan servir de forma profilàctica/com a promotors de creixement, fer servir antibiòtics de diferent mode d'acció als utilitzats en medicina (que crec és el que es fa).

ANNEX 4.- ENTREVISTA A M^a DE LOS ANGELES CALVO I TORRAS

Doctora en Farmàcia i Veterinària, Catedràtica de Sanitat Animal del Grup de Recerca en Microbiologia Aplicada i mediambiental del Departament de Sanitat i d'Anatomia Animals de la Facultat de Veterinària (Universitat Autònoma de Barcelona)

1. ¿Cuáles cree que son las causas, en orden de importancia, de la aparición de resistencia a los antimicrobianos?

Pienso que lo fundamental es el uso indiscriminado de antibióticos y en el caso del hombre la automedicación.

2. ¿Qué papel cree que juegan los veterinarios en el problema mencionado?

Como responsable de la salud animal, tenemos obligación de controlar la administración de antibióticos y la acción de los granjeros en este sentido.

3. Actualmente existe una gran controversia en el uso de los antibióticos como promotores de crecimiento. ¿Cuál es su opinión al respecto?

Considero que el tema es muy importante. Ante la problemática surgida es mejor evitar y controlar su empleo, por lo que estoy de acuerdo con las medidas tomadas, y también para conseguir una mayor concienciación de los productores. El empleo de antibióticos había determinado una "relajación" en el control de la producción, a mi entender

4. ¿Es conocedora de las diferencias legislativas entre la Unión Europea y Estados Unidos? ¿A cree que se deben tales diferencias?

Si, las diferencias entre Europa y EEUU casi siempre tienen un trasfondo económico y pienso que así sucede en este caso.

5. ¿Está usted de acuerdo con el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales?

Si se utilizaran de forma responsable, si, pero pienso que este tema es mucho más complejo.

6. ¿Es verdad que en Estados unidos, a diferencia de Europa, el uso de antibióticos como promotores del crecimiento y como profilácticos no solo está permitido sino que además no necesitan prescripción veterinaria?

Depende de estados

7. Des de su punto de vista, ¿cuales serian las medidas más oportunas para reducir la aparición de resistencias a antibióticos?

Ante todo un control responsable de la prescripción de antibióticos y aun mas de la automedicación que debemos intentar que desaparezca en todos los casos.

ANNEX 5.- ENTREVISTA A RICARDO CEPERO BRIZ

Ricardo Cepero Briz professor del Departament de Producció Animal i Ciència dels Aliments de la Facultat de Veterinària de la Universitat de Zaragoza, ex President de l'Associació Espanyola de Ciència Avícola (secció espanyola de la World's Poultry Science Association) i integrant de l'Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries, IRTA, Generalitat de Catalunya.

Sr. Cepero, le hemos consultado a usted porque como especialista en producción aviar siempre se ha considerado que debido a la gran intensificación del sector es en el que se consumen más antibióticos y por ese motivo puede hallarse como uno de los más interesantes a remodelar para evitar las resistencias a antibióticos, cual es su opinión al respecto?

Quiero aclarar que el "histórico" alto consumo de antibióticos por la avicultura, cuando se comparan cifras absolutas, es un tanto engañoso. En gran medida se debe a su volumen de producción. En el cuadro que os adjunto veréis un panorama diferente si se contabiliza en relación al nº/kg de animales, incluyendo los humanos.

	Población, millones	Peso vivo	mg/kg PV
Terneros	56,7	17.130	17,96
Ovino	79,1	2.359	2,47
Porcino	190,5	20.398	21,39
Aves	5.804	11.609	12,17
Total	6130	51.496	54
Humanos	373	22.380	241

Consumo de antibióticos en la UE-15, Ungemach, 2000

Y estas cifras están obsoletas a día de hoy. Puedo decir que en la mayoría de los casos ahora los costes de medicación del pollo en España son menos de la mitad que hace unos 10 años. Esto tiene que ver con grandes mejoras de bioseguridad, manejo y control ambiental. En ponedoras en jaula los costes de tratamientos, descontando las vacunas, son insignificantes.

¿Cuáles cree que son las causas, en orden de importancia, de la aparición de resistencia a los antimicrobianos?

No creo que el ranking pueda ser el mismo en todos los países. Mi impresión en España es que el grupo de malas prácticas que pongo en primer lugar ha sido el más decisivo históricamente:

- Mal uso por los usuarios humanos: Compras sin receta-automedicación; prescripciones innecesarias (ej. en gripes); interrupción del tratamiento al notar mejoría; vertidos a la red municipal de productos sobrantes,...
- Falta de desarrollo y comercialización desde hace muchos años de nuevos antibióticos terapéuticos, lo mismo en humana que en veterinaria.
- Uso intensivo en ambos sectores de las mismas o muy similares moléculas (resistencias cruzadas), sobre todo en el caso de las quinolonas.
- Malas prácticas terapéuticas en el sector veterinario.
- Malas prácticas terapéuticas en hospitales

Desde 2006 en la UE está prohibido el uso en piensos de antibióticos promotores del crecimiento, y se cumple, así que ésta práctica hoy no tiene ninguna relevancia.

¿Qué papel cree que juegan los veterinarios en el problema mencionado?

Potencialmente importante, pues la mala aplicación de tratamientos en el ganado puede inducir resistencias que pasan a la cadena alimentaria. Pero probablemente en España es menor que en otros países de la UE, pues aquí en general los veterinarios vinculados a la ganadería no tienen intereses en la comercialización ni distribución de los productos zoonosanitarios, como ocurre en muchos países europeos. Esto se debe a que hasta ahora han podido justificar sus ingresos y empleos con una actividad profesional no exclusivamente clínica.

Aun así, como prescriptores, los veterinarios hemos cometido errores que según mi percepción hoy son mucho menos frecuentes (y sobre todo en sectores integrados como son porcino y aves):

- Dosis y tiempos insuficientes por un sentido del ahorro mal entendido.
- O bien al contrario abuso de prescripciones “preventivas”, para compensar problemas de ambiente y manejo que son los que realmente hay que resolver.

- Prescripciones sin un diagnóstico suficientemente preciso, y/o poco recurso a los antibiogramas (aunque el interés de realizar esta prueba es a menudo más teórico que real, y es inviable para cada caso).

Actualmente existe una gran controversia en el uso de los antibióticos como promotores de crecimiento. ¿Cuál es su opinión al respecto?

El uso prudente de los antibióticos en medicina humana y veterinaria es un principio esencial para mantener su eficacia, y el aumento de resistencias bacterianas un hecho cierto.

Dicho esto, en mi opinión se ha exagerado mucho el papel en la inducción de estas resistencias de su uso en ganadería, con declaraciones dogmáticas y alarmistas cuyo fundamento científico es discutible. Al parecer es más fácil y rentable políticamente incidir en la responsabilidad y “culpabilidad” del sector ganadero que abordar la problemática existente en medicina humana, donde hay intereses mucho más poderosos, o en concienciar a los consumidores sobre sus propias carencias y responsabilidades.

¿Es conocedor de las diferencias legislativas entre la Unión Europea y Estados Unidos? ¿A cree que se deben tales diferencias?

Básicamente a la mayor presión de los consumidores europeos, derivada de factores culturales y del gran impacto de las “crisis alimentarias” de la pasada década; y de la mayor relevancia que autoridades políticas e instituciones otorgan a las percepciones de los consumidores, aunque vayan en perjuicio de las empresas farmacéuticas y agroalimentarias. En EE UU estas empresas, sobre todo los grandes laboratorios, tienen un poder de presión mucho mayor.

¿Está usted de acuerdo con el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales?

Actualmente los considero innecesarios, al menos en el caso de la avicultura. La experiencia ha demostrado que la mejora del manejo y ambiente de vida de los animales (mejores granjas y mejor llevadas), y también de las dietas, permite alcanzar elevadas producciones sin problemas sanitarios importantes. Los riesgos vinculados a la supresión de los APC (patologías emergentes como las disbacteriosis y clostridiosis) se han controlado bastante bien en los últimos años. En porcino parece que las

repercusiones negativas de la prohibición han sido y siguen siendo más importantes, pero tampoco son catastróficas como se vaticinaba.

El uso de aditivos alternativos, sobre todo los ácidos orgánicos, también ha resultado de bastante ayuda, aunque en este campo aún hay bastante margen de mejora.

En mi opinión queda mucho trabajo por hacer en el sector de los rumiantes y en la acuicultura.

¿Es verdad que en Estados Unidos, a diferencia de Europa, el uso de antibióticos como promotores del crecimiento y como profilácticos no solo está permitido sino que además no necesitan prescripción veterinaria?

Tengo entendido que así es por ahora. Además, se siguen usando en ganadería moléculas muy empleadas en medicina humana cuyo uso en Europa lleva prohibido más de 20 años. No obstante, se vislumbra un paulatino cambio hacia la filosofía europea; al responder esta encuesta llega la noticia de que la FDA ha prohibido el uso de las cefalosporinas,

Desde su punto de vista, ¿cuales serian las medidas más oportunas para reducir la aparición de resistencias a antibióticos?

- Educación de los consumidores
- Concienciación de la profesión médica
- Medidas complementarias como la prescripción y venta de antibióticos en las dosis justas para realizar un tratamiento correcto.
- Facilitar el desarrollo de nuevos antibióticos; esta posibilidad parece lejana por las políticas de reducción del gasto sanitario (apoyo a los genéricos y limitación de la duración de las patentes, reducción forzosa de precios,...).
- Separar todo lo posible los antimicrobianos para animales de los usados en humana. En la práctica esto es difícil porque en humana no se admitirá no poder emplear fármacos eficaces por el hecho de que sean usados en veterinaria, y evidentemente no se deberían reservar para los animales los que sean poco eficaces.
- Concienciación de la profesión veterinaria: Importante porque nos afecta, pero en mi opinión en este campo ya se ha hecho mucho y además la legislación vigente se ha dirigido principalmente, casi exclusivamente, a limitar el uso de antimicrobianos en ganadería.

ANNEX 6.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MICROBIOTA PRESENTE EN ZONAS CERCANAS Y ALEJADAS DE ÁREAS HOSPITALARIAS EN BARCELONA

G. Girmé, L. Arosemena, C. Adelantado, J. Cantavella, M. Mora, L. Corbella, J. Fuentes, E. Grau, J. Pérez, A. Rodríguez i M.A. Calvo.

GRUP DE RECERCA EN MICROBIOLOGIA APLICADA I MEDI AMBIENTAL. FACULTAD DE VETERINARIA, DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y DE ANATOMIA ANIMALES. UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA. 08193 BELLATERRA, BARCELONA, SPAIN

El objetivo fundamental de este estudio es conocer la posible influencia del medio-ambiente hospitalario en la microbiota de la ciudad de Barcelona, con una doble función: identificar los microorganismos presentes en mayor o menor incidencia en estos ambientes y definir el grado de resistencia a antibióticos que manifiestan según su lugar de aislamiento.

Se han elegido como áreas hospitalarias, las cercanas al Hospital Clínico (centro de la ciudad), Hospital de Ntra.Sra. del Mar (frontal marítimo) y Hospital de la San Pablo, (zona Norte de la ciudad). La zona elegida como contraste es la plaza de Catalunya.

Seleccionadas las zonas a evaluar, se procedió a obtener muestras del ambiente, por exposición de placas de Triptona soja agar (TSA, para la detección y aislamiento de bacterias) y de agar Sabouraud adicionado de antibiótico (ASab., para el estudio de la microbiota). Asimismo y mediante hisopos se tomaron muestras de material urbano y de puertas y barandillas de las zonas seleccionadas.

Los hisopos se sembraron en TSA y ASab. Tras la incubación de todas las placas en las condiciones idóneas para cada grupo, se procedió al recuento, aislamiento e identificación de las cepas desarrolladas.

Se observa una presencia mayoritaria de cepas de cocos Gram positivos en zonas cercanas a las áreas hospitalarias, que contrasta con la mayor presencia de cepas de bacilos Gram positivos esporulados en la zona de Plaza de Catalunya.

En relación con los hongos miceliares y levaduras, no se detectan diferencias entre los principales géneros aislados en las diversas zonas de muestreo, si bien en zonas más cercanas a la montaña, la presencia de hongos es más elevada.

A partir de cultivos axénicos de las bacterias desarrolladas de forma repetitiva, fundamentalmente *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. se ha procedido a la realización de antibiogramas con el fin de observar la posible resistencia de las cepas a los antibióticos de administración habitual en clínica. A partir de los resultados obtenidos puede observarse que algunas de las cepas aisladas de la zona cercana al Hospital Clínico son resistentes a Cefalotina, frente a las restantes aisladas de los diferentes hábitats que son sensibles a este antibiótico. Asimismo una cepa de *Staphylococcus* aislada de mobiliario urbano, de la zona de Plaza de Catalunya es resistente a Eritromicina, siendo las restantes cepas aisladas de todos los hábitats, Intermedias a la acción de este antibiótico.

A tenor de los resultados podemos indicar que la distribución de las cepas en el medio ambiente así como su capacidad de ser resistentes a antibióticos, se ve ligeramente favorecida por la proximidad a un área sanitaria, si bien en zonas de gran afluencia de visitantes, como es a Plaza de Catalunya la concentración de microorganismos, es elevada y su capacidad de adquirir resistencias es en algunos casos es bien notoria.

Key words: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, Áreas hospitalarias, resistencia a antibióticos

ANNEX 7.- RESUM DELS PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS

β-LACTÀMICS:

Actuen inhibint l'última etapa de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana. Es tracta de compostos d'acció bactericida lenta, relativament independent de la concentració plasmàtica, que presenten escassa toxicitat i tenen un ampli marge terapèutic. L'espectre dels β-lactàmics inclou gram positius, gram negatius i espiroquetes. No són actius sobre els micoplasmes perquè aquests no tenen paret cel·lular, ni sobre bactèries intracel·lulars com Chlamydia i Rickètsia.

La resistència natural dels micobacteris es deu a la producció de betalactamases, probablement unida a una lenta penetració per les característiques de la paret. L'excreció és renal, i la seva acció pot ser bloquejada amb l'administració de Probenecid. Es poden classificar en quatre grups diferents: penicil·lina, cefalosporines, monobactàmics i carbapenemes.

PENICIL·LINES:

- Penicil·lines naturals (G i V): inclouen cocs gram positius, cocs gram negatius (*Neisseria meningitidis*) i bacils gram positius, tant facultatius com anaerobis, així com espiroquetes y alguns bacils gram negatius anaerobis. La penicil·lina G no s'absorbeix bé mentre que la V resisteix la inactivació gàstrica i s'absorbeix molt millor.

- Penicil·lines resistents a les penicil·linases estafilocòciques (oxacil·lina, meticil·lina, dicloxacil·lina): major resistència a les betalactamases i major capacitat de penetració en les bactèries gram negatives. Són estables a l'àcid gàstric i s'absorbeixen adequadament.

- Aminopenicil·lines (ampicil·lina, amoxicil·lina): major resistència a les betalactamases i major capacitat de penetració en les bactèries gram negatives. L'amoxicil·lina s'absorbeix millor que l'ampicil·lina (95% contra 40%)

- Carboxipenicil·lines (carbenicil·lina, ticarcil·lina): són estables en front a les betalactamases cromosòmiques pròpies de *Pseudomonas* però no davant la presència de betalactamases plasmídiques.

▪ Ureidopenicil·lins (piperacil·lina): són estables en front a les betalactamases cromosòmiques pròpies de *Pseudomonas* però no davant la presència de betalactamases plasmídiques.

CEFALOSPORINES: es defineixen quatre generacions de cefalosporines. Les cefalosporines de primera generació són molt actives en front als cocs gram positius en línies generals, les successives generacions han perdut part d'aquesta activitat, en benefici d'una major activitat en front a bacils gram negatius, amb algunes excepcions. Totes les cefalosporines són inactives en front a enterococs, estafilococs resistents a la meticil·lina i *Listeria monocytogenes*. Totes les cefalosporines, excepte cefoperazona d'excreció biliar, s'excreten primàriament pel ronyó.

MONOBACTÀMICS: Aztreonam, és l'únic disponible per ús clínic, posseeix una excel·lent activitat sobre bacteris gram negatius aerobis i facultatius. Per el contrari, no té activitat en front a gram positius i bacteris anaerobis.

CARBAPENEMES: presenten el major espectre d'activitat conegut dins d'aquest grup d'antibiòtics. Imipenem és el primer carbapenem desenvolupat per l'ús clínic. És un derivat semisintètic produït per *Streptomyces* spp. La seva activitat bactericida s'estén a cocs gram positius incloent *Staphylococcus* spp. sensibles a meticil·lina, *S. pneumoniae* i altres *Streptococcus*. No tenen activitat en front als estafilococs resistents a meticil·lina, enterococs resistents a betalactàmics, algunes espècies de *Pseudomonas* i *Stenotrophomonas maltophilia*. És actiu sobre la majoria d'aïllaments d'enterobacteries i *Haemophilus* spp, incloent les soques productores de betalactamases. Té una molt bona activitat anaerobiocida, amb excepció de *Clostridium difficile*. En el cas de ertapenem, aquest no és actiu sobre *Pseudomonas aeruginosa*

GLICOPÈPTIDS:

Es tracta d'antibiòtics que actuen sobre la paret bacteriana. Inhibeixen la síntesis i l'acoblament de la segona etapa del peptidglicà de la paret cel·lular mitjançant la formació d'un complex amb la porció D-alanina-D-alanina del pentapèptid precursor vancomicina i teicoplanina. Gentamicina, amikacina i estreptomina són per ús parenteral. La tobramicina es troba disponible en presentació per ús oftalmològic. La espectinomicina no té aminosucres, i, malgrat que és considerat moltes vegades en el grup, no es un verdader aminoglicòsid. Generalment són actius en front als estafilococs, si bé *Staphylococcus aureus* i els estafilococs coagulasa negatius resistents a la meticil·lina també ho solen ser als aminoglicòsids. Els enterococs són

moderadament resistents a la gentamicina i a la estreptomycin. La combinació amb penicil·lina, ampicil·lina o un glicopèptid actua de forma sinèrgica, excepte quan les soques són altament resistents als aminoglucòsids. Són actius en front la majoria d'espècies d' *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonadaceae*. S'uneixen de forma irreversible a la subunitat 30S del ribosoma, interferint la lectura correcta del codi genètic amb el consegüent bloqueig de la síntesi proteica del bacteri.

MACRÒLIDS: es classifiquen d'acord al número de carbonis:

- 14 carbonis (eritromicina i claritromicina),
- 15 carbonis (azitromicina)
- 16 carbonis (espiramicina).

S'uneixen a la subunitat 50S del ARN ribosòmic de forma reversible. La unió es realitza mitjançant la formació de ponts d'hidrogen entre diferents radicals hidroxil del macròlid i determinades bases del ARNr. Això provoca un bloqueig en les reaccions de transpeptidació i translocació. La eritromicina presenta bona activitat sobre *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis* i *Actinomyces*. La claritromicina és més activa que els demás macròlids, mentre que la azitromicina és menys activa sobre bacteris gram positius. Claritromicina i azitromicina són actives a més sobre *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae*.

Els macròlids tenen bona activitat sobre *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. i rickètsies. Claritromicina i azitromicina tenen activitat sobre *Mycobacterium avium*.

QUINOLONES:

Són antibiòtics bactericides i actuen inhibint la ADN girassa, enzim que catalitza el superenrotllament del ADN cromosòmic, que assegura una adequada divisió cel·lular. Al igual que les cefalosporines, les quinolones es classifiquen en generacions. Les quinolones de primera generació (àcid nalidíxic i àcid pipemídric) tenen activitat sobre enterobacteries i són inactives. Les de segona generació (norfloxacin i ciprofloxacina) són anomenades fluorades, ja que incorporen un àtom de fluor i presenten major activitat sobre gram negatius. Les de tercera generació (levofloxacina, gatifloxacina) retenen l'activitat sobre gram negatius i milloren l'activitat sobre gram positius. És important la seva activitat sobre *Streptococcus* i especialment sobre *S. pneumoniae*. A més a més tenen una molt bona activitat sobre gèrmens atípics. Les de quarta generació (moxifloxacina, trovafloxacina) retenen activitat sobre gram negatius i

augmenten l'activitat sobre gram positius, especialment *S. aureus* i *Enterococcus*. També agreguen activitat sobre microorganismes anaerobis.

AMINOGLUCÒSIDS:

Els aminoglicòsids són antibiòtics bactericides que actuen a nivell del ribosoma en la subunitat 30S bacteriana, per tant, a nivell de la síntesis de proteïnes, creant porositats en la membrana externa de la paret cel·lular bacteriana. Tenen activitat especialment en contra de bacteris Gram negatius i aeròbics i actuen sinèrgicament en contra d'organismes Gram positius. La Gentamicina és la més usada dels aminoglicòsids, però, la amikacina tendeix a ser especialment efectiva en contra d'organismes resistents. Són, junt amb els antibiòtics betalactàmics, un dels pilars bàsics de la moderna quimioteràpia. Els més importants són: Estreptomicina, Neomicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Netilmicina, Paromomicina.

TETRACICLINES:

Les tetraciclines naturals s'extrauen dels bacteris del gènere *Actinomyces*. Del *Streptomyces aureofaciens* s'extrauen la clortetraciclina i la demetilclortetraciclina, del *S. rimosus* s'extrauen la oxitetraciclina, i la tetraciclina, representant genèric del grup, es pot extraure del *S. viridifaciens*, encara que també es pot obtenir de forma semisintètica. Una característica comuna al grup és el seu caràcter anfotèric, que li permet formar sals tant amb àcids como amb bases, utilitzant usualment els clorhidrats solubles. Les tetraciclines s'absorbeixen de forma ràpida i completa a nivell del tub digestiu, fonamentalment en l'intestí prim, arriben a la seva màxima concentració en sang en un termini d'entre tres i sis hores. De manera parenteral s'absorbeixen de forma òptima, destacant la rolitetraciclina. La seva unió a proteïnes plasmàtiques és molt variable: des de el 20% de l'oxitetraciclina al 90% de la doxiciclina. Es distribueixen per tots els teixits, especialment en el teixit ossi, i penetren en l'interior de les cèl·lules. Travessen la barrera placentària, però no la hematoencefàlica. Conseqüència d'aquestes dos propietats és la seva contraindicació en l'embaràs. Es metabolitzen en tot l'organisme de forma parcial, eliminant-se la major part en forma inalterada per orina. Degut a la seva alta concentració en bilis presenten el fenomen de recirculació enterohepàtica, podent trobar-les parcialment excretades en femtes. A nivell renal presenten fenòmens de reabsorció tubular més o menys intensos en funció del tipus de tetraciclina, el que explica les diferències respecte a la vida mitja dins del grup. La clortetraciclina és la de menor vida mitja (unes 5 hores), mentre que la doxiciclina té més de 15. Actua en front a:

- Bactèries gram positives: *Streptococcus*, *Diplococcus*, *Clostridium*, *Intrusis*
- Bactèries gram negatives: *Neisseria*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Bordetella*, *Klebsiella*, *Vibrio* i *Pasteteurella*.
- Espiroquetes.
- Alguns protozous: *Entamoeba*.
- *Actinomyces*.
- *Rickettsia*.

CLORAMFENICOL: és un antibiòtic que va ser obtingut per primera vegada d'un bacteri del terra de la família dels actinomicetals, *Streptomyces venezuelae*, més tard s'elaboraria a partir d'altres espècies de *Streptomyces* i en l'actualitat es produeix per síntesis. El cloramfenicol és un aerofàrmac tèrmicament estable, efectiu en front a un ampli espectre de microorganismes, en especial estafilococs, però degut als efectes secundaris (dany a la medul·la òssia, incloent anèmia aplàsica) en humans, el seu ús es limita a infeccions molt greus, como la febre tifoide. Malgrat els seus efectes secundaris, la OMS recomana seu ús en molts països en vies de desenvolupament en absència de tractaments més barats.

ANNEX 8: CAMPANYES D'ANTIBIÒTICS I DADES DE CONSUM A CATALUNYA

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3478/mjg2009antibiotic.pdf>

Imatge de la campanya de sensibilització sobre l'ús correcte dels antibiòtics → 2002:

ANTIBIÒTICS
sí
però...
COM CAL

Els antibiòtics només són útils si es fan servir bé.

- Els antibiòtics només són útils si es fan servir bé. Si els preneu pel vostre compte, sense prescripció mèdica, poden crear resistències i deixar de ser efectius.
- Si us recepten un antibiòtic, assegureu-vos que heu entès bé com heu de fer el tractament i quins efectes pot tenir. Si després teniu algun dubte, consulteu el vostre metge, farmacèutic o personal d'infermeria.
- Abans de començar el tractament, digueu-li al vostre metge o farmacèutic si esteu prenent altres medicaments o remeis i si teniu alguna al·lèrgia.
- Seguiu sempre el mateix horari de les preses. Si n'obladeu una dosi, preneu-la de seguida i continueu amb la pauta establerta.
- Encara que us trobeu millor abans d'acabar el tractament, és molt important que no el deixeu fins completar tots els dies que hagi prescrit el vostre metge.
- Recordeu que els antibiòtics s'han d'adquirir a la farmàcia amb recepta del metge.
- Quan acabeu el tractament, si us en ha sobrat, no el guardeu a casa ni el llenceu a les escombraries; porteu-lo a una oficina de farmàcia per protegir el medi ambient.
- No deixeu mai els antibiòtics a l'abast dels nens.

Molt per fer
Molt per viure

Generalitat de Catalunya

accediu a www.gencat.net/sanitat

Campanya de sensibilització d'antibiòtics a Catalunya 2005:

ANTIBIÒTICS

EL QUE HEU DE SABER SOBRE EL TRACTAMENT AMB...

- 1 Los antibiòtics se deben adquirir en la farmacia con receta del médico.
- 2 Si le recetan un antibiòtico, asegúrese de que entiende bien qué efectos puede tener y como debe seguir el tratamiento:
 - qué cantidad ha de tomar
 - cada cuantas horas
 - si lo ha de tomar con las comidas o no
 - durante cuánto tiempo lo debe tomar
- 3 Antes de empezar el tratamiento, dígamele a su médico si está tomando otros medicamentos o remedios, y si tiene alguna alergia.

SI TIENE ALGUNA DUDA, CONSULTE A SU MÉDICO, FARMACÉUTICO O ENFERMERO

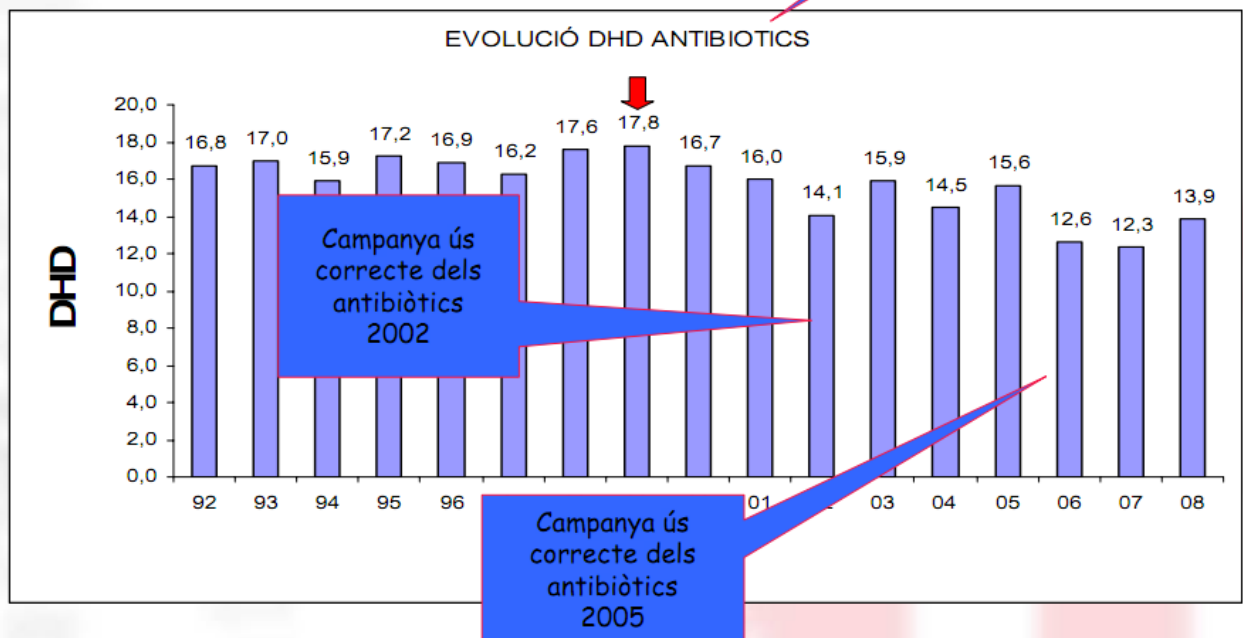
RECUERDE QUE LA GRIPE NO SE CURA CON ANTIBIÒTICOS

Consum d'antibiòtics a Catalunya

Evolució temporal 2002-2008 (àmbit primària), DHD (DDD per 1.000 habitants)

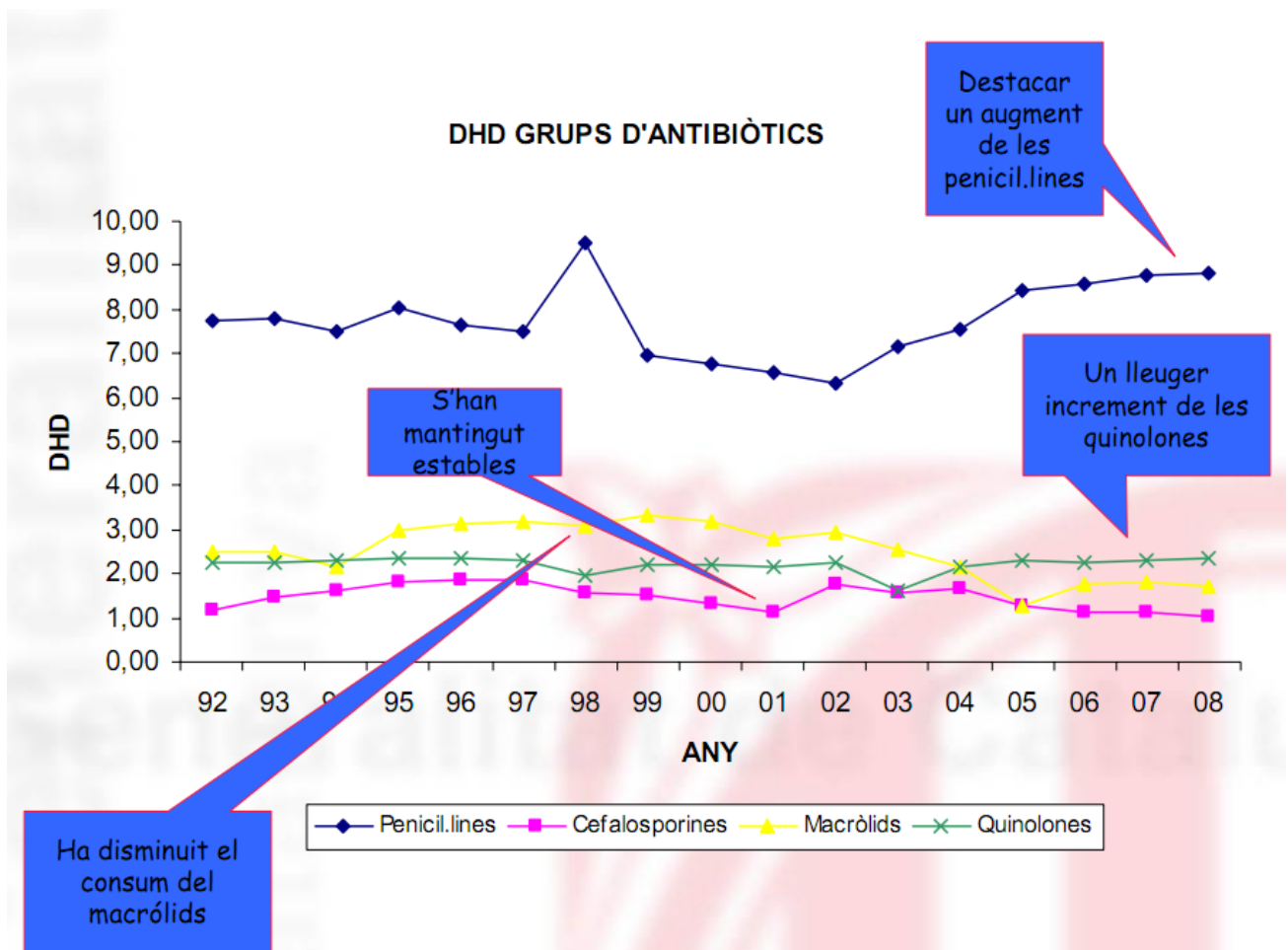
Font: Sistema d'informació del CatSalut

Evolució DHD 92/2008 (J01)



- S'observa una tendència a la baixa en el consum global d'antibiòtics en els darrers anys.

- El principi actiu més consumit al 2008 va ser l' amoxicil·lina + àcid clavulànic (5,12 DHD), per davant de l'amoxicil·lina (DHD 3,55)



- Cal destacar el augment de les penicil·lines d'ampli espectre i un lleuger increment de las quinolones.
- El canvi més important que s'ha produït al llarg d'aquests anys, és el que ha suposat el desplaçament de l'ús de macròlids per l'ús de quinolones.